

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 500 441**

51 Int. Cl.:

A61P 9/04 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2007 E 07822208 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2089060**

54 Título: **Preparación líquida que comprende un complejo de pimobendano y ciclodextrina**

30 Prioridad:

07.11.2006 EP 06123567

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

30.09.2014

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
(100.0%)
BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:

**FOLGER, MARTIN A. y
LEHNER, STEFAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 500 441 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

Preparación líquida que comprende un complejo de pimobendano y ciclodextrina

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere al campo de la medicina. En particular, la invención se refiere a una preparación líquida nueva que comprende un bencimidazol sustituido, preferiblemente pimobendano como compuesto farmacéuticamente activo.

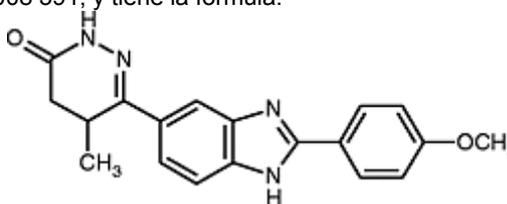
10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Pimobendano es un compuesto bien conocido para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) que se origina, por ejemplo, por cardiomiopatía dilatada (DCM) o endocardiosis descompensada (DCE) en animales, especialmente en perros (WO 2005/092343). Pimobendano está también aprobado como fármaco para el tratamiento cardiovascular de seres humanos.

15

Pimobendano (4,5-dihidro-6-[2-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-5-il]-5-metil-3(2H)-piridazinona) se describe en el documento de patente europea EP B-008 391, y tiene la fórmula:



20

Como ya se describió en el documento de patente europea EP A-439 030 y en el documento WO 2005/08467, la sustancia del fármaco pimobendano es insoluble en agua, 1 g de sustancia es soluble en más de 10000 ml. A pH 7, la solubilidad de pimobendano es aproximadamente 0,1 mg por 100 ml.

25 La sustancia se administra por vía oral dos veces al día. Aún no existe una preparación líquida que comprenda pimobendano. Con el fin de lograr un inicio inmediato de la acción para todas las indicaciones innovadoras anteriormente mencionadas, es obligatoria una solución inyectable para administración parenteral por vía intravenosa y/o subcutánea. Se requiere una formulación acuosa para administrar un fármaco por vía intravenosa y/o subcutánea a seres humanos o animales, las formulaciones con un disolvente no acuoso tampoco son aceptables ni son un estado actual de la técnica debido al riesgo de problemas graves de tolerancia.

30

La solubilidad en soluciones acuosas depende del pH. La solubilidad del pimobendano es significativamente superior a pH 1 a 3, no obstante, la estabilidad química en solución se reduce de modo tal que no se puede lograr una solución estable con una semivida razonable. Además, la tolerancia local de dicha formulación es muy deficiente. Esto se debe a que la dosis diana requeriría una concentración del fármaco en solución que solamente puede lograrse con un pH de aproximadamente pH3 e incluso inferior. La concentración requerida en solución excede la solubilidad de pimobendano en agua por un factor de aproximadamente 250, un factor de 1 a 1000 podría ser el incremento requerido máximo.

35

40 Se sabe que ciertos derivados de beta-ciclodextrina eterificada mejoran la solubilidad de los fármacos poco solubles (WO85/02767). No obstante, en el documento WO85/02767 se describe únicamente el uso de derivados de beta-ciclodextrina eterificada hasta una concentración del 10%. Se describió una relación molar de fármaco a derivado de beta-ciclodextrina eterificada de 1:6 a 4:1. La solubilidad de flubendazol dentro de la relación anteriormente mencionada aumentó únicamente por un factor 30. Sin embargo, esas formulaciones no son adecuadas para la elaboración de preparaciones líquidas que comprenden pimobendano, o cualquier otro bencimidazol sustituido en cantidades terapéuticamente eficaces de hasta 5 mg/ml, preferiblemente de 0,5 a 3 mg/ml, incluso más preferiblemente de 0,5 a 1,5 mg/ml. Como se mencionó previamente, la formulación de pimobendano que comprende hasta 1,5 mg/ml necesita por lo menos un incremento en la solubilidad a pH 7 por un factor de aproximadamente 1000 a 1500.

45

50

El objetivo subyacente de la presente invención fue proporcionar preparaciones líquidas que comprenden pimobendano, como compuesto farmacéuticamente activo.

55

El objetivo subyacente de la presente invención fue proporcionar una solución farmacéuticamente activa que comprende pimobendano, como compuesto farmacéuticamente activo.

Otro objetivo subyacente de la presente invención fue proporcionar soluciones inyectables que comprenden pimobendano, como compuesto farmacéuticamente activo.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Descripción de las figuras

5 Las Figuras 1 y 2 muestran la solubilidad saturada de pimobendano, un bencimidazol sustituido en una solución acuosa que comprende diversas concentraciones del derivado de ciclodextrina eterificada hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD) a pH 3, 5 y 7.

10 La Figura 3 muestra la solubilidad saturada de pimobendano, un bencimidazol sustituido en una solución acuosa que comprende de 20 a 25% (p/v) del derivado de ciclodextrina eterificada hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD) disuelto en tampón de fosfato 10 mM a pH 7.

15 La Figura 4 muestra la solubilidad saturada de pimobendano, un bencimidazol sustituido en una solución acuosa que comprende 24% (p/v) del derivado de ciclodextrina eterificada hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD) disuelto en tampón de fosfato 10 mM y cloruro de sodio a pH 7.

20 La Figura 5 muestra el efecto de esterilizar en autoclave la formulación soluble de pimobendano, un bencimidazol sustituido.

Descripción Detallada de la Invención

25 Antes de las realizaciones de la presente invención, se debe observar que como se usan en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la", incluyen la referencia en plural, a no ser que en el contexto se indique claramente de otro modo. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "una preparación" incluye una pluralidad de dichas preparaciones, la referencia al "vehículo" es una referencia a uno o más vehículos y a equivalentes de los mismos, conocidos para los expertos en la materia, etcétera. A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen los mismos significados que los que entiende generalmente un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en este documento puede usarse en la práctica o ensayos de la presente invención, los métodos, mecanismos y materiales preferidos se describen a continuación.

30 La solución al problema técnico anterior se consigue por la descripción y las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones.

35 La presente invención se basa en la observación inesperada de que existe una relación no lineal entre el aumento en la concentración de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD), un derivado de ciclodextrina eterificada, y el aumento en la solubilidad de pimobendano, estructuralmente un miembro de un bencimidazol sustituido a un pH de aproximadamente 5 ó 7. Las soluciones que contienen una concentración diana para pimobendano de aproximadamente 0,5 a 1,5 mg/ml podrían obtenerse con el uso de una concentración de HP β CD de más de 15%, preferiblemente de 20% (p/v) hasta 40% (p/v) de la formulación final. La Figura 1 describe, que en base a dicha relación no lineal, una concentración de HP β CD de más de 20 (p/v) causó un aumento significativo de la solubilidad del pimobendano. En general, por "(p/v)", como se emplea en esta memoria, se entiende el peso de la sustancia por volumen de la preparación/formulación final.

40 A su vez, se observó inesperadamente que el aumento de la solubilidad logrado por la HP β CD no disminuyó con un pH en aumento. La solubilidad de pimobendano en valores de pH bajos fue en principio superior que en valores de pH mayores. Este efecto ya se conoce por el documento WO 2005/08467. Esto también se halló en soluciones que comprenden el derivado de ciclodextrina eterificada HP β CD (véase Figura 1). No obstante, este efecto sorprendentemente se revierte a pH 7,0. La solubilidad del pimobendano a pH 5 en presencia de HP β CD se redujo significativamente en comparación con pH 3. De modo contrario, a pH 7, la solubilidad del pimobendano en presencia de HP β CD es significativamente mayor que aquella con pH 5. La relación entre las concentraciones en aumento de HP β CD (en masa) y el incremento de solubilidad saturada de pimobendano fue lineal a pH 3, pero no lineal a pH 7 (véase Figura 1). Cuanto más alta es la concentración de HP β CD, mayor es la solubilidad del pimobendano. Estos efectos no lineales permiten un incremento de la solubilidad de más de un factor 1000, necesaria para la elaboración de una preparación líquida de pimobendano.

45 Por tanto, de acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a una preparación líquida que comprende un derivado de ciclodextrina eterificada y un pimobendano de acuerdo con las reivindicaciones, donde el derivado de ciclodextrina eterificada se selecciona del grupo que consiste en: éter de alfa, beta y gamma-ciclodextrina.

50 La expresión "preparación líquida", como se emplea en esta memoria, simplemente significa que la mayor parte de la preparación está presente en forma líquida. La expresión "preparación líquida", como se emplea en esta memoria, incluye cualquier forma de una solución acuosa, como también cualquier clase de suspensión. Si la preparación líquida se obtiene en la forma de una suspensión, es un sistema dispersado. Por un "sistema dispersado" se

65

entiende, en términos generales, un sistema que consiste en dos o más fases en las que un tipo de forma (fase dispersada) se divide finamente en otro tipo de forma (agente de dispersión). Por una "suspensión" se entiende, de acuerdo con la invención, una mezcla de partículas sólidas en un líquido. Preferiblemente, la preparación líquida de acuerdo con la invención es una solución acuosa, más preferiblemente una solución acuosa no alcohólica. Incluso más preferiblemente, esas preparaciones líquidas son soluciones acuosas que son adecuadas como soluciones inyectables, para aplicación intravenosa y/o subcutánea en animales. La expresión "solución acuosa", como se emplea en esta memoria, simplemente significa que la mayor parte de la preparación está presente en forma disuelta. La expresión soluciones acuosas no alcohólicas, como se emplea en esta memoria, significa que la preparación está presente en forma disuelta pero no incluye disolventes alcohólicos u orgánicos.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a soluciones acuosas que comprenden un derivado de ciclodextrina eterificada y un pimobendano de acuerdo con las reivindicaciones, donde el derivado de ciclodextrina eterificada se selecciona del grupo que consiste en: éter de alfa, beta y gamma-ciclodextrina. Preferiblemente, aquellas soluciones acuosas son soluciones inyectables para aplicación intravenosa y/o subcutánea en animales, o se pueden utilizar para la preparación de soluciones inyectables para aplicación intravenosa y/o subcutánea en animales.

La expresión derivados de ciclodextrina eterificada, como se emplea en esta memoria, incluye, aunque sin limitación, alfa, beta o gamma-ciclodextrinas. Preferiblemente, derivados de ciclodextrina eterificada, tal como se emplea en esta memoria, significa beta-ciclodextrinas eterificadas, más preferiblemente de la fórmula:



donde los residuos R son grupos hidroxialquilo y parte de los residuos R puede opcionalmente ser grupos alquilo. Preferiblemente, se usa una beta-ciclodextrina parcialmente eterificada de fórmula I, en la que los residuos R son grupos hidroxietilo, hidroxipropilo o dihidroxipropilo. Opcionalmente, parte de los residuos R puede, por ejemplo, ser grupos metilo o etilo; el uso de éteres de beta-ciclodextrina parcialmente metilados con 7 a 14 grupos metilo en la molécula beta-ciclodextrina, como se sabe a partir de memoria de publicación alemana 31 18 218, no se incluye en la presente invención. Los éteres parciales de beta-ciclodextrina que comprenden solamente grupos alquilo (metilo, etilo) pueden ser adecuados según la invención, si tienen un bajo grado de sustitución (según se define a continuación) de 0,05 a 0,2.

Incluso más preferiblemente, el derivado de ciclodextrina eterificada, según se utiliza en esta memoria, es hidroxietil-beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, dihidroxipropil-beta-ciclodextrina. Más preferiblemente, el derivado de ciclodextrina eterificada, como se usa en esta memoria, es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD), por ejemplo, según se describe en la European Pharmacopoeia (Farmacopea Europea) (5^a Edición 2005, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), European Pharmacopoeia, 226 avenue de Colmar, F-67029 Strasbourg, Francia, <http://www.pheur.org>). La hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD) de grado farmacéutico se comercializa, por ejemplo, bajo la marca Kleptose® HP y puede ordenarse a Roquette, Francia.

La beta-ciclodextrina es un compuesto con estructura de anillos que consiste en 7 unidades de anhidro glucosa; también se la denomina cicloheptamilosa. Cada uno de los 7 anillos de glucosa contiene, en la posición 2, 3 y 6, tres grupos hidroxilo que pueden estar eterificados. En los derivados de β -ciclodextrina parcialmente eterificada de acuerdo con la invención, solamente parte de estos grupos hidroxilo está eterificado con grupos hidroxialquilo y opcionalmente con grupos alquilo. Cuando se eterifica con grupos hidroxialquilo que se pueden llevar a cabo por la reacción con los correspondientes óxidos de alquileo, el grado de sustitución se define como sustitución molar (MS), es decir, en moles de óxido de alquileo por unidad de anhidroglucosa, compárese la patente estadounidense 3.459.731, columna 4. En los éteres hidroxialquilo de beta-ciclodextrina utilizados según la invención, la sustitución molar está entre 0,05 y 10, preferiblemente entre 0,2 y 2. Se prefiere particularmente una sustitución molar de aproximadamente 0,40 a aproximadamente 1,50. La eterificación con grupos alquilo puede definirse directamente como el grado de sustitución (DS) por unidad de glucosa que, como se definió arriba, es 3 para la sustitución completa. Las beta-ciclodextrinas parcialmente eterificadas que se usan dentro de la invención comprenden, además de grupos hidroxialquilo, grupos alquilo, especialmente grupos metilo o etilo, hasta un grado de sustitución de 0,05 a 2,0, preferiblemente 0,2 a 1,5. Más preferiblemente, el grado de sustitución con grupos alquilo está entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,2.

Por lo tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a preparaciones líquidas según lo anteriormente descrito, que comprenden un derivado de ciclodextrina eterificada y un pimobendano de acuerdo con las reivindicaciones, donde el derivado de ciclodextrina eterificada es beta-ciclodextrina eterificada. Preferiblemente, esa beta-ciclodextrina eterificada es hidroxietil-beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina o dihidroxipropil-beta-ciclodextrina. Incluso más preferiblemente, esa beta-ciclodextrina eterificada es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD), por ejemplo, según se describe en la European Pharmacopoeia (5^a Edición 2005, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), European Pharmacopoeia, 226 avenue de Colmar, F-67029 Strasbourg, Francia, <http://www.pheur.org>). Más preferiblemente, esa beta-ciclodextrina eterificada es Kleptose® HP (Roquette, Francia).

Pimobendano, como tal, se ha descrito previamente en la presente memoria.

Por lo tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a preparaciones líquidas como las anteriormente descritas, que comprenden un derivado de ciclodextrina eterificada y un pimobendano de acuerdo con las reivindicaciones, donde:

- a) el derivado de ciclodextrina eterificada es beta-ciclodextrina eterificada, preferiblemente, hidroxietil-beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina o dihidroxipropil-beta-ciclodextrina, incluso más preferiblemente hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD), y lo más preferiblemente, Kleptose® HP (Roquette, Francia); y
- b) pimobendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La cantidad de ciclodextrina eterificada necesaria para la preparación líquida depende del pH de la preparación líquida final, el bencimidazol sustituido y la porción que se utiliza. No obstante, se descubrió sorprendentemente que el uso de 15 – 40% (p/v) de derivado de ciclodextrina eterificada, preferiblemente HP β CD en la preparación final, es adecuado para disolver una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera del pimobendano anteriormente descrito. En particular, se muestra que el uso de 15 – 40% (p/v) de los derivados de ciclodextrina eterificada según se describió previamente, preferiblemente de HP β CD en la preparación final, es adecuado para disolver una cantidad terapéuticamente eficaz de pimobendano. Por lo tanto, según otro aspecto, cualquiera de las preparaciones líquidas finales descritas en la presente memoria comprende 15 a 40% (p/v) de derivado de ciclodextrina eterificada, preferiblemente HP β CD. Preferiblemente, la porción del derivado de ciclodextrina eterificada, preferiblemente de HP β CD; de la preparación líquida final es 20 – 40% (p/v), preferiblemente 20 – 30% (p/v), incluso más preferiblemente 22 – 28%, incluso más preferiblemente 23 – 27% (p/v), incluso más preferiblemente 24 – 26% (p/v), por ejemplo, la porción de la preparación final es 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40% (p/v) o cualquiera de sus fracciones.

La porción del pimobendano de la preparación líquida descrita en la presente memoria está como norma entre 0,005 y 0,15% (p/v), preferiblemente entre 0,01 y 0,15% (p/v), incluso más preferiblemente entre 0,05 y 0,15% (p/v), e incluso más preferiblemente entre 0,075 y 0,10% (p/v). En consecuencia, la porción es, por ejemplo, 0,001, 0,002, 0,003, 0,008, 0,009, etc.; 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,08, 0,09 etc.; 0,10, 0,11, 0,12, 0,14, 0,15% (p/v).

Por lo tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a una preparación líquida que comprende un derivado de ciclodextrina eterificada, y pimobendano sustituido según lo anteriormente descrito, preferiblemente HP β CD y pimobendano, en donde esa preparación líquida comprende:

- a) 15 a 40% (p/v), preferiblemente 20 – 40% (p/v), incluso preferiblemente 20 – 30% (p/v), incluso más preferiblemente 22 – 28%, incluso más preferiblemente 23 – 27% (p/v), lo más preferiblemente 24 – 26% (p/v) de dicho derivado de ciclodextrina eterificada, preferiblemente de HP β CD; y
- b) entre 0,005 y 0,15% (p/v), preferiblemente entre 0,01 y 0,15% (p/v), preferiblemente además entre 0,05 y 0,15% (p/v), e incluso más preferiblemente entre 0,075 y 0,1% (p/v) de pimobendano.

La dosis diana terapéutica eficaz general, en particular para el tratamiento de CHF aguda, pero también para cualquier otro uso terapéutico descrito en esta memoria es de 0,05 a 0,5 mg de pimobendano por kg de peso corporal del animal, preferiblemente de 0,1 a 0,3 mg de pimobendano por kg de peso corporal del animal, incluso más preferiblemente de 0,15 mg de pimobendano por kg de peso corporal del animal. La concentración diana de pimobendano en el fármaco deberá fijarse hasta 0,75 mg / ml, permitiendo la administración de volúmenes de inyección seguros y uniformes. P. ej., un perro con un peso de 10 kg recibiría exactamente una dosis de 2 ml que contiene 1,5 mg de pimobendano. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a una preparación líquida, preferiblemente disoluciones acuosas para inyección, que comprende un derivado de ciclodextrina eterificada como se describió anteriormente, preferiblemente HP β CD y 0,75 mg/ml (0,075% (p/v)) de pimobendano. Más preferiblemente, la porción del derivado de ciclodextrina eterificada en esa preparación líquida comprende 15 a 40% (p/v), preferiblemente 20 – 40% (p/v), incluso más preferiblemente 20 – 30% (p/v), incluso más preferiblemente 22 – 28% (p/v), incluso más preferiblemente 23 – 27% (p/v), lo más preferiblemente 24 – 26% (p/v) de dicho derivado de ciclodextrina eterificada. Lo que más se prefiere es una preparación líquida, preferiblemente una solución acuosa para inyección, que comprende 0,75 mg/ml (0,075% (p/v)) de pimobendano y 15 a 40% (p/v), preferiblemente 20 – 40% (p/v), incluso más preferiblemente 20 – 30% (p/v), incluso más preferiblemente 22 – 28% (p/v), incluso más preferiblemente 23 – 27% (p/v), lo más preferiblemente 24 – 26% (p/v) de HP β CD de la formulación final.

Las preparaciones líquidas son tolerables a la adición de tampones, antioxidantes tales como edetato sódico, agentes isotónicos como cloruro de sodio, y son adecuadas como soluciones inyectables de un solo uso para aplicación intravenosa y/o subcutánea en animales, especialmente perros. También pueden añadirse conservantes. Por lo tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a cualquiera de las preparaciones líquidas anteriormente mencionadas, preferiblemente a soluciones acuosas para inyección, que comprenden un derivado de ciclodextrina eterificada como se describe en esta memoria, preferiblemente HP β CD, y pimobendano, donde dicha preparación comprende además excipientes farmacéuticos aceptables y/o sales.

Exclusivamente a modo de ejemplo, los excipientes en una preparación líquida convencional, en particular en una solución para inyección según la presente invención, podrían ser meglumina, macrogol, poloxámero 188, parabenos y glicina. Las formulaciones según la invención pueden contener agentes complejantes, como otros ingredientes. Por agentes complejantes se entiende dentro del alcance de la presente invención moléculas que son capaces de formar enlaces en complejos. Preferiblemente, estos compuestos deben tener el efecto de cationes complejantes, más preferiblemente cationes metálicos. Las formulaciones según la invención preferiblemente contienen ácido edético (EDTA) o una de sus sales conocidas, p. ej. EDTA sódico o EDTA dihidratado (edetato sódico), como agente complejante. Preferiblemente, se usa edetato sódico, opcionalmente en la forma de sus hidratos, más preferiblemente en la forma de su dihidrato. Si se utilizan agentes complejantes dentro de las formulaciones según la invención, su contenido está preferiblemente en el intervalo de 1 a 20 mg cada 10 ml, más preferiblemente en el intervalo de 2 a 10 mg cada 10 ml de la formulación según la invención. Preferiblemente, las formulaciones según la invención contienen un agente complejante en una cantidad de aproximadamente 5 mg cada 10 ml de la formulación según la invención. Desde ya, se pueden emplear también otros excipientes conocidos por el experto en la técnica.

Por lo tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a cualquiera de las preparaciones líquidas anteriormente mencionadas, preferiblemente a soluciones acuosas para inyección, que comprenden un derivado de ciclodextrina eterificada como se describe en esta memoria, preferiblemente HP β CD, y un bencimidazol sustituido como se describe en esta memoria, preferiblemente pimobendano, en donde dicha preparación contiene además uno o más conservantes adecuados, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en meglumina, macrogol, parabenos y EDTA.

En el caso de las sales, éstas son, por ejemplo, sales inorgánicas tales como sales de cloruro, sulfato, fosfato, difosfato, bromuro y/o nitrato. Además, los polvos según la invención pueden también contener sales orgánicas tales como sales de malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, etilsuccinato, citrato, acetato, lactato, metansulfonato, benzoato, ascorbato, para-toluensulfonato, palmoato, salicilato, estearato, estolato, gluceptato o lactobionato, por ejemplo. Al mismo tiempo, las sales correspondientes pueden contener cationes farmacéuticamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio, aluminio, amonio, por ejemplo.

No obstante, la presente invención muestra que la sal podría reducir la solubilidad del pimobendano en presencia de una cantidad fija de HP β CD. Hay dos maneras de superar este problema. La primera opción es aumentar más la concentración de HP β CD. La otra es restringir la cantidad de sales. Se demostró que después de la adición de fosfatos que producen una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsm/Kg, la solubilidad del pimobendano en un modo ilustrativo no se vio afectada. Por lo tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a cualquiera de las preparaciones líquidas anteriormente mencionadas, preferiblemente a soluciones acuosas para inyección, que comprenden un derivado de ciclodextrina eterificada como se describe en esta memoria, preferiblemente HP β CD, y pimobendano, en donde dicha preparación líquida contiene una osmolalidad de aproximadamente 250 a 350 mOsm/Kg, preferiblemente de aproximadamente 270 a 320 mOsm/Kg, incluso más preferiblemente de aproximadamente 280 a 300 mOsm/Kg. La persona con experiencia en la técnica es capaz de ajustar la osmolalidad de cualquiera de las preparaciones líquidas hasta los intervalos anteriormente mencionados a través de medios conocidos en la técnica. Por ejemplo, una preparación líquida que comprende aproximadamente 24% (p/v) de HP β CD y 0,75 mg/ml de pimobendano puede contener 10 mM de un fosfato alcalino, preferiblemente de fosfato de sodio para ajustar la osmolalidad de la preparación líquida final hasta aproximadamente 290 a 300 mOsm/kg.

El pH de la preparación líquida según la invención está entre 5,5 y 8,5. En particular, en el caso de una solución inyectable, el pH está preferiblemente entre 6,5 y 7,5. Los sistemas tampón preferidos que pueden emplearse para ajustar el pH hasta 6,5 a 7,5 son, por ejemplo, sistemas tampón de fosfato, acetato y citrato. Las preparaciones de cualquiera de los sistemas tampón se describen, por ejemplo, en la European Pharmacopoeia (5^a Edición 2005, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), European Pharmacopoeia, 226 avenue de Colmar, F-67029 Strasbourg, Francia, <http://www.pheur.org>). Por lo tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a cualquiera de las preparaciones líquidas anteriormente mencionadas, preferiblemente a soluciones acuosas para inyección, que comprenden un derivado de ciclodextrina eterificada como se describe en esta memoria, preferiblemente HP β CD, y pimobendano, donde dicha preparación líquida se ajusta hasta pH 5,5 a 8,5, preferiblemente hasta pH 6,5 a 7,5 en el caso de una solución inyectable.

Como se describió anteriormente, una realización preferida de la presente invención se refiere a una solución inyectable ajustada hasta pH 6 a 7,5, que comprende un derivado de ciclodextrina eterificada como se describe en esta memoria, preferiblemente HP β CD, y pimobendano. En tal caso, se preferiría incluso la preparación de una solución isotónica.

Con el fin de lograr un inicio inmediato de la acción de pimobendano para todas las indicaciones adecuadas, es obligatoria una solución inyectable para administración parenteral por vía intravenosa y/o subcutánea. Se requiere una formulación acuosa para administrar un fármaco por la vía intravenosa y/o subcutánea bien a seres humanos o animales, las formulaciones con un disolvente no acuoso tampoco son aceptables ni son un estado actual de la técnica debido al riesgo de problemas graves de tolerancia.

65

Por tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a una solución inyectable, es decir, para administración parenteral por vía intravenosa y/o subcutánea, que comprende cualquiera de las preparaciones líquidas anteriormente descritas. Podría ser útil administrar el fármaco continuamente durante un periodo definido de tiempo y no en una aplicación de una sola inyección. En tal caso, es ventajosa la administración de una solución acuosa que comprenda pimobendano, por infusión. Por lo tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a una solución inyectable para infusión, que comprende cualquiera de las preparaciones líquidas anteriormente descritas.

Es absolutamente necesaria una solución para administración intravenosa, las partículas suspendidas tienen alto riesgo de émbolos y deben excluirse. Se prefieren las soluciones listas para usar en comparación con productos liofilizados que deben reconstituirse añadiendo un diluyente / disolvente antes de la administración. La reconstitución de un fármaco a administrar añadirá varios minutos al tratamiento, que deben obviarse en una situación potencialmente mortal como ésta. Además, la tolerancia local dependerá de la isotonicidad y el intervalo de pH de la formulación. En general se prefiere un pH en el intervalo neutro de aproximadamente 7, cuanto más se desvíe el pH real de esta diana, más probable será el riesgo de tolerancia local no aceptable.

Por lo tanto, según otro aspecto, la invención se refiere a cualquier preparación líquida descrita en esta memoria y que comprende un derivado de ciclodextrina eterificada según se describe en esta memoria, preferiblemente HP β CD y pimobendano, en donde la solución líquida es una solución lista para usar. La solución lista para usar en general se ajusta a un pH de 6,5 a 7,5, preferiblemente de 6,8 a 7,2, incluso más preferiblemente de 7,0. Además, esa solución lista para usar también se ajusta a una osmolalidad de 250 a 350 mOsm/Kg, preferiblemente de 270 a 320 mOsm/Kg, incluso más preferiblemente de 280 a 300 mOsm/Kg. Sorprendentemente, se descubrió que la adición de algunas sales, que producen 300 mOsm/Kg, reducen significativamente la solubilidad del bencimidazol sustituido, en particular del pimobendano. No obstante, la persona con experiencia en la técnica sabrá aumentar levemente la osmolalidad de esa solución lista para usar hasta 300 mOsm/Kg, p. ej. hasta 305 a 310 mOsm/Kg, como para garantizar una solubilidad adecuada de pimobendano.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a una preparación líquida según se describió anteriormente, en donde la preparación comprende aproximadamente i) 20 a 30% (p/p) de un HP β CD; ii) 0,005 a 0,15% (p/p) de pimobendano, su sal, derivado, metabolito o profármaco farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente iii) 0,025 a 0,075% (p/p) de un estabilizador, preferiblemente EDTA; y donde el pH de la preparación líquida se ajusta hasta aproximadamente 6,5 a 7,5, y la osmolalidad es de aproximadamente 280 a 300 mOsm/Kg.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere además a un procedimiento de fabricación para la producción de cualquiera de las preparaciones líquidas descritas en esta memoria. Conociendo la formulación específica de cualquiera de las formulaciones líquidas anteriormente descritas, esas formulaciones pueden prepararse según procedimientos convencionales conocidos por el experto en la técnica. Esos procedimientos comprenden las etapas de:

- a) Disolver el derivado de ciclodextrina eterificada en un disolvente;
- b) Añadir el pimobendano a la solución obtenida en la etapa (a); y
- c) Mezclar la mezcla obtenida en la etapa (b) para obtener la preparación líquida en la forma de una solución acuosa.

Preferiblemente, ese derivado de ciclodextrina eterificada es HP β CD. Además, el disolvente preferiblemente es agua para inyección.

Según una realización más preferida, ese procedimiento de fabricación comprende las etapas de:

- a) Pesar la ciclodextrina eterificada, preferiblemente HP β CD en el recipiente de fabricación;
- b) Añadir agua hasta aproximadamente 40 a 80% del volumen final;
- c) Mezclar hasta que la ciclodextrina eterificada se disuelva usando agitación magnética o un agitador de paletas;
- d) Añadir cualquier componente(s) tampón, transferir con agua y mezclar hasta disolver;
- e) Controlar el pH para asegurar que esté cercano al valor establecido. Ajustar con hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, si se requiere;
- f) Añadir el pimobendano, transferir con agua y mezclar hasta disolver;
- g) Llevar a volumen con agua.

Según un aspecto más preferido, el procedimiento de fabricación comprende las etapas de:

- h) Filtrar la preparación líquida de la etapa g) y dispensar en viales;
- i) Esterilizar en autoclave los viales, preferiblemente durante 30 min a 121°C.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de cualquiera de las preparaciones líquidas descritas en esta memoria como medicamento. Preferiblemente, ese medicamento es un medicamento veterinario. Incluso más preferiblemente, ese medicamento es una solución para inyección. Esa solución para inyección es, según otro aspecto, una solución para infusión.

Como se describió anteriormente, existe la necesidad en el campo de la medicina de un tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva aguda (CHF aguda) en animales y seres humanos, y especialmente en perros. Por lo tanto, la preparación líquida, según se provee en esta memoria, puede usarse en medicina humana y veterinaria, preferiblemente en medicina veterinaria. Hasta el momento, no hay ningún producto autorizado en medicina veterinaria para esta indicación. De modo que el tratamiento de la CHF aguda en una situación potencialmente mortal sería una innovación importante que permitiría salvar la vida de un animal en una situación de crisis aguda. Debido a un inicio inmediato de la acción, el rápido cambio visual del estado de animal permitiría tanto al veterinario como al propietario del animal evaluar el éxito de las medidas tomadas para superar la situación. Además, este modo de tratamiento sería una opción de terapia en casos en los que no es posible el tratamiento oral. La administración peri-operatoria para mantener la función cardiovascular y/o la perfusión renal durante la anestesia, como también el tratamiento de choque y/o situaciones de vólvulo son otras indicaciones potenciales para una formulación de pimobendano con un inicio inmediato.

Por lo tanto, según otra realización, la presente invención también se refiere al uso de cualquiera de las preparaciones líquidas que comprenden pimobendano descritas en esta memoria para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de enfermedades en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que se seleccionan entre las siguientes indicaciones: insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), CHF aguda, endocardiosis descompensada (DCE), cardiomiopatía dilatada (DCM), CHF asintomática (oculta), DCM asintomática, mantenimiento de la función cardiovascular y/o perfusión renal durante la anestesia, choque, dilatación gástrica, vólvulo, isquemia de miocardio y renal. Como se describió anteriormente, la cantidad terapéuticamente eficaz general de pimobendano es de aproximadamente 0,05 a 0,5 mg de pimobendano por kg de peso corporal del animal y por aplicación, preferiblemente aproximadamente 0,1 a 0,3 mg de pimobendano por kg de peso corporal del animal y por aplicación, incluso más preferiblemente aproximadamente 0,15 mg de pimobendano por kg de peso corporal del animal. Preferiblemente, se ha de administrar una dosis por día.

Según otro aspecto, la presente solicitud describe además un método de tratamiento y/o prevención de enfermedades, en donde las sustancias cardiotónicas, hipotensoras, antiinflamatorias y anti-trombóticas tienen un beneficio terapéutico que comprende la etapa de: administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las preparaciones líquidas descritas en esta memoria. Preferiblemente, la preparación líquida se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz de 0,05 a 0,5 mg de pimobendano por kg de peso corporal del animal y por aplicación, preferiblemente 0,1 a 0,3 mg de pimobendano por kg de peso corporal del animal y por aplicación, incluso más preferiblemente 0,15 mg de pimobendano por kg de peso corporal del animal. Preferiblemente, se ha de administrar una dosis por día.

Como se mencionó anteriormente, el pimobendano es un medicamento consolidado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), endocardiosis descompensada (DCE), cardiomiopatía dilatada (DCM), CHF asintomática (oculta), DCM asintomática, entre otras. Por consiguiente, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere directamente a un método de tratamiento y/o prevención en un sujeto que padece o tiene insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), endocardiosis descompensada (DCE), cardiomiopatía dilatada (DCM), CHF asintomática (oculta), DCM asintomática, isquemia de miocardio y renal, choque, que comprende la etapa de: administrar a dicho sujeto que lo necesita, cualquiera de las preparaciones líquidas descritas en esta memoria y que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pimobendano. En particular, la cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de CHF es de 0,05 a 0,5 mg de pimobendano por kg de peso corporal del animal y por aplicación, preferiblemente 0,1 a 0,3 mg de pimobendano por kg de peso corporal del animal y por aplicación, incluso más preferiblemente 0,15 mg de pimobendano por kg de peso corporal del animal y por aplicación. Preferiblemente, se ha de administrar una dosis por día. Dicho tratamiento es también ventajoso en el caso de mantenimiento de la función cardiovascular y/o perfusión renal durante la anestesia, choque, dilatación gástrica o vólvulo, por ejemplo a causa de cirugía, especialmente cirugía gastrointestinal, como también traumatismo.

El sujeto que necesita el tratamiento previamente mencionado es un mamífero, preferiblemente un ser humano o un animal. El término animal, como se emplea en esta memoria, incluye, aunque sin limitación, animales de compañía tales como perros, gatos, cobayas, hámsteres, caballos, ganado, cabras, ovejas o similares. Preferiblemente, el sujeto que necesita dicho tratamiento es un perro, caballo o gato, lo más preferiblemente un perro. No obstante, el animal que necesita dicho tratamiento también incluye animales de zoológico tales como monos, elefantes, jirafas y otros ungulados, osos, ratones y otros mamíferos pequeños.

La presente invención también se refiere a un kit de partes, que comprende

a) un recipiente con una preparación líquida, preferiblemente una solución inyectable, según la presente invención y como se describe en esta memoria,

b) y un prospecto que incluye información sobre cómo usar la preparación líquida de acuerdo con la invención, preferiblemente la solución inyectable, preferiblemente por inyección (subcutánea o intravenosa), para la prevención y/o el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en un sujeto que necesita dicha prevención o tratamiento, preferiblemente en un mamífero, como se definió previamente.

En el caso del tratamiento de un animal, ese prospecto preferiblemente incluye la información sobre cómo usar el pimobendano en una dosis como la que se definió anteriormente, preferiblemente de 0,15 mg por kg de peso

corporal y por aplicación. Preferiblemente, se ha de administrar una dosis por día. Más preferiblemente, el prospecto incluye la indicación específica anteriormente descrita.

Según otro aspecto, el recipiente contiene 2 ml, 5 ml, 10 ml, 50 ml o 250 ml de la preparación líquida. Preferiblemente, el recipiente comprende 3,75, 7,5 ó 37,5 mg de pimobendano.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente la presente invención.

10 **Ejemplo: 1**

Solubilidad del pimobendano en presencia de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD) en diferentes valores de pH

La solubilidad del pimobendano, un bencimidazol sustituido, se ensayó en distintas concentraciones de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD) y a pH 3, 5 y 7. Kleptose® HP (Roquette, Francia) se usó como HP β CD de grado farmacéutico. La solubilidad saturada de pimobendano se investigó a 10 a 40% (p/v) de HP β CD a pH 3, 5 y 7. Las soluciones se tamponaron con una solución de fosfato sódico. Las soluciones de muestra se prepararon usando el siguiente método:

- 15 a) Aproximadamente 3 ml de la solución bajo ensayo se dispusieron en un vial de vidrio de 7 ml con una barra agitadora magnética.
- 20 b) El pH se ajustó con ácido clorhídrico
- c) Se añadió un exceso de pimobendano. La muestra se dispuso en un baño ultrasónico y se sonicó durante 5 min. para asegurar que estuviese presente un exceso de pimobendano, y si añadió más si fue necesario;
- d) Las muestras se dispusieron en un baño de agua a 25°C y se agitaron durante por lo menos 16 horas.
- 25 e) Las muestras se filtraron usando un filtro de jeringa PVDF de 0,2 μ m.
- f) Las muestras se ensayaron por HPLC.

Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2. Se descubrió sorprendentemente que debido a una relación no lineal entre el aumento de la concentración de HP β CD y el incremento de la solubilidad del pimobendano ambos a pH de aproximadamente 5 ó 7, podrían obtenerse soluciones que contienen la concentración diana de pimobendano, mediante el uso de una concentración (HP β CD) de más del 15% (véase Figura 1). Además, se observó inesperadamente que la potenciación de la solubilidad lograda por HP β CD no incrementó con menor pH, sino que a pH 7 la solubilidad en determinada concentración de HP β CD fue inferior a pH 7 que a pH 3, pero superior que a pH 5. La relación entre el incremento de la concentración de HP β CD (en masa) y el incremento en solubilidad saturada de pimobendano fue lineal a pH 3, pero no lineal a pH 5 y pH 7 (véase Figura 2).

35 **Ejemplo: 2**

Desarrollo de la formulación

1. Nivel de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD)

40 Se investigó la solubilidad saturada de pimobendano de 20 a 25% (p/v) de HP β CD en tampón fosfato 10 mM a pH 7,0. El estudio se llevó a cabo en tres lotes diferentes de HP β CD, y cada solución se ensayó por duplicado (véase Figura 3). Las soluciones se prepararon usando el siguiente método:

- 45 a) Aproximadamente 3 ml de la solución bajo ensayo se dispusieron en un vial de vidrio de 7 ml con una barra agitadora magnética.
- b) Se añadió un exceso de pimobendano. La muestra se dispuso en un baño ultrasónico y se sonicó durante 5 min. para asegurar que estuviese presente un exceso de pimobendano, y si añadió más si fue necesario.
- c) Las muestras se dispusieron en un baño de agua a 25°C y se agitaron durante por lo menos 16 horas.
- d) Las muestras se filtraron usando un filtro de jeringa PVDF de 0,2 μ m.
- 50 e) Las muestras se ensayaron por HPLC.

Se escogió un nivel de 22 a 24% (p/v) de HP β CD para las formulaciones que comprendían 0,5, 0,75 y 1,0 mg/ml de pimobendano.

55 2. Osmolalidad:

Se requirió una solución isotónica para la formulación. La formulación con 24% (p/v) de HP β CD y tampón de fosfato 10 mM tenía una osmolalidad de 287 mOsm/Kg. Se añadió cloruro de sodio para aumentar la osmolalidad hasta 303 mOsm/Kg. Se investigó la solubilidad saturada de 0,75 mg/ml de pimobendano a 24% (p/v) de HP β CD y los resultados se compararon con aquellas formulaciones que no fueron enriquecidas con cloruro de sodio. Los resultados se muestran en la Figura 4. La cantidad de pimobendano soluble disminuye drásticamente de aproximadamente 1,23 mg/ml a aproximadamente 0,71 mg/ml.

60 3. Estabilidad física:

Una muestra de la formulación final que comprende 24% (p/v) de HPβCD, 0,75 mg/ml de pimobendano, tampón de fosfato 10 mM, pH 7,0 se filtró a través de un filtro de jeringa PVDF de 0,2 μm hacia dos viales de tapa a rosca. Un vial se conservó a temperatura ambiente y el otro a 5°C. Las muestras se evaluaron inicialmente, después de una y dos semanas para detectar cambios en el aspecto y signos de precipitación. No se observaron cambios de aspecto ni signos de precipitación.

3. Estudios de filtración y estudios de esterilización en autoclave:

A) Una muestra de la formulación final que comprende 24% (p/v) de HPβCD, 0,75 mg/ml de pimobendano, tampón de fosfato 10 mM, pH 7,0 se filtró a través de tres filtros diferentes (Fluorodyne® 0,2 μm (Pall) Durapore®, 0,22 μm (Millipore) y Supor® 0,2 μm (Pall)). Para cada experimento, se dispusieron 30 ml de la solución de prueba en una jeringa de 50 ml y luego se forzaron a través de un soporte en serie que alojaba una membrana de 47 mm de cada tipo. Las muestras del filtrado se recogieron en los puntos de muestreo 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 y 25 ml y se les analizó el contenido de pimobendano. No se midió ningún cambio en el contenido de pimobendano para cada sistema de filtro.

B) Una muestra de la formulación final que comprendía 24% (p/v) de HPβCD, 0,75 mg/ml de pimobendano, tampón de fosfato 10 mM, pH 7,0 se filtró con un filtro de jeringa PVDF de 0,2 μm, y el filtrado se esterilizó en autoclave a 121°C durante 30 min. Los resultados se muestran en la Figura 5. Se observó únicamente una cantidad pequeña de degradación cuando la formulación se esterilizó en autoclave. El nivel fue muy bajo e indica que la formulación puede esterilizarse en autoclave.

Ejemplo: 3

Procedimiento de preparación

El procedimiento de fabricación para la preparación de la formulación final que comprende HPβCD y pimobendano consiste en:

- a) Pesar la HPβCD en el recipiente de fabricación;
- b) Añadir agua hasta aproximadamente 60% del volumen final;
- c) Mezclar hasta que la HPβCD se disuelva usando agitación magnética o un agitador de paletas;
- d) Añadir componentes tampón, transferir con agua y mezclar hasta disolver;
- e) Controlar el pH para asegurar que esté cercano a pH 7,0. Ajustar con hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, si se requiere;
- f) Añadir pimobendano, transferir con agua y mezclar hasta disolver;
- g) Llevar a volumen con agua;
- h) Filtrar la solución y dispensar en viales;
- i) Esterilizar en autoclave los viales durante 30 min a 121°C.

Ejemplo: 4

Preparaciones líquidas

A)

Material	mg / 10 ml	
	Formulación N°1	Formulación N°2
Pimobendano	10	7,5
Kleptose HP (HPβCD)	3000,0	3000,0
Ácido cítrico monohidratado	200,0	200,0
NaOH 0,1N	c.s. hasta pH 6,0	c.s. hasta pH 6,0
Edetato disódico	5,0	5,0
Agua para inyección	c.s. hasta 10 ml	c.s. hasta 10 ml

B)

Material	mg / 10 ml	
	Formulación N°1	Formulación N°2
Pimobendano	10	7,5
Kleptose HP (HPβCD)	2600,0	2400,0
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado	0,1343	0,1343
Dihidrógeno fosfato sódico dihidratado	0,0975	0,0975
Agua para inyección	c.s. hasta 10 ml	c.s. hasta 10 ml

ES 2 500 441 T3

C)

Material	mg / 10 ml	
	Formulación N°1	Formulación N°2
Pimobendano	10	7,5
Kleptose HP (HP β CD)	2600,0	2400,0
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado	0,1343	0,1343
Dihidrógeno fosfato sódico dihidratado	0,0975	0,0975
Edetato disódico	5,0	5,0
Agua para inyección	c.s. hasta 10 ml	c.s. hasta 10 ml

D)

Material	mg / 10 ml	
	Formulación N°1	Formulación N°2
Pimobendano	10,0	7,5
Kleptose HP (HP β CD)	3300,0	3000,0
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado	17,6	17,6
Dihidrógeno fosfato sódico dihidratado	8,0	8,0
Metil parabeno	20,0	10,0
Propil parabeno	5,0	5,0
Edetato disódico	5,0	5,0
Agua para inyección	c.s. hasta 10 ml	c.s. hasta 10 ml

5

E)

Material	mg / 10 ml	
	Formulación N°1	Formulación N°2
Pimobendano	10	7,5
Kleptose HP (HP β CD)	2500,0	2300,0
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado	17,6	17,6
Dihidrógeno fosfato sódico deshidratado	8,0	8,0
Edetato disódico	5,0	5,0
Agua para inyección	c.s. hasta 10 ml	c.s. hasta 10 ml

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación líquida que comprende un derivado de ciclodextrina eterificada y pimobendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el derivado de ciclodextrina eterificada se selecciona del grupo que consiste en: éter de alfa, beta y gamma-ciclodextrina, y en donde la preparación líquida tiene un pH de 5,5 a 8,5.
2. La preparación líquida según la reivindicación 1, en donde el derivado de ciclodextrina eterificada es hidroxipropil-beta-ciclodextrina.
- 10 3. La preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la porción del derivado de ciclodextrina eterificada contiene 15 a 40% (p/v).
- 15 4. La preparación líquida según la reivindicación 3, en donde la porción del derivado de ciclodextrina eterificada contiene 20 a 30% (p/v).
5. La preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la porción del pimobendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es 0,005 a 0,15% (p/v).
- 20 6. La preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la preparación tiene un valor de pH de 6,5 a 7,5 y una osmolalidad de 280 a 300 mOsm/Kg.
- 25 7. La preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la preparación comprende:
a) 20 a 30% (p/v) de una hidroxipropil-beta-ciclodextrina;
b) 0,005 a 0,15% (p/v) de pimobendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
y donde el pH de la preparación líquida se ajusta hasta 6,5 a 7,5 y la osmolalidad es de 280 a 300 mOsm/Kg.
- 30 8. Un procedimiento para producir una preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende las etapas de:
a) disolver el derivado de ciclodextrina eterificada en un disolvente,
b) añadir el pimobendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a la solución obtenida en la etapa (a); y
c) mezclar la mezcla obtenida en la etapa (b) para obtener la preparación líquida en la forma de una
35 solución acuosa a un pH de 5,5 a 8,5.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que el disolvente es agua.
- 40 10. Una preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como un medicamento.
- 45 11. Una preparación líquida según una de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades en un sujeto que necesita dicho tratamiento, seleccionadas entre las siguientes indicaciones: insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), CHF aguda, endocardiosis descompensada (DCE), cardiomiopatía dilatada (DCM), CHF asintomática (oculta), DCM asintomática, mantenimiento de la función cardiovascular y/o perfusión renal durante la anestesia, choque, dilatación gástrica, vólvulo, isquemia de miocardio y renal.
- 50 12. Una preparación líquida para uso según la reivindicación 11, en donde el sujeto que necesita dicho tratamiento es un caballo, un perro o un gato.
- 55 13. Una preparación líquida para uso según la reivindicación 11 ó 12, en donde la composición farmacéutica se administra mediante inyección o infusión.
14. Un kit de partes que comprende:
a) la preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; y
b) un prospecto que incluye la información sobre el uso de la preparación líquida para la prevención y/o el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en un sujeto que necesita dicha prevención o tratamiento.

Figura 1:

Resultados de solubilidad para P111 en ciclodextrina

Referencia FD4063	Kleptose (%w/v)	pH inicial	pH de solución P111	Solubilidad saturada mg/ml
113A	10	2,74	3,00	0,65
113D	20	2,78	3,24	1,59
113G	25	2,83	3,07	2,68
118E	30	2,76	3,30	3,82
113N	40	2,99	3,48	6,30
113B	10	4,94	4,92	0,10
113E	20	5,03	4,96	0,41
113H	25	5,05	4,99	0,96
118F	30	5,09	5,10	0,93
118H	40	5,26	5,29	4,88
113C	10	7,10	7,08	0,15
113F	20	7,11	7,05	0,70
118D	25	7,14	7,13	1,21
118G	30	7,14	7,14	2,41
134B	35	7,18	7,17	5,68
113Q	40	7,20	7,19	9,94

Figura 2:

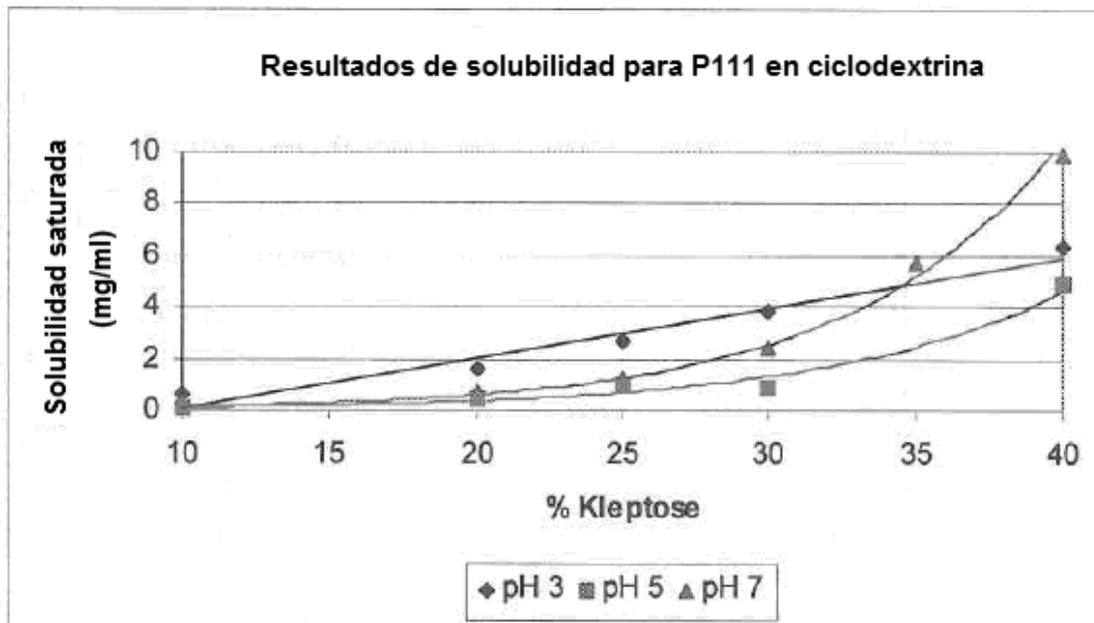


Figura 3:

Concentración de HPβCD (% p/v)	Lote de HPβCD	Contenido de pimobendan (mg/ml)		Contenido de pimobendan promedio (mg/ml)
20	E0032	0,514	0,544	0,57
	E0033	0,559	0,510	
	E0035	0,773	0,524	
21	E0032	0,617	0,947	0,67
	E0033	0,630	0,566	
	E0035	0,570	0,692	
22	E0032	0,616	0,618	0,73
	E0033	0,642	1,039	
	E0035	0,779	0,656	
23	E0032	0,728	0,771	1,00
	E0033	0,710	1,100	
	E0035	1,206	1,501	
24	E0032	1,451	1,388	1,23
	E0033	1,099	1,383	
	E0035	1,000	1,061	
25	E0032	1,654	1,641	1,37
	E0033	1,095	1,027	
	E0035	ND	1,422	

ND – No se detectó pico de pimobendano, no se utilizó el resultado en la determinación de la media.

Figura 4:

Lote de HPβCD	Contenido de pimobendan (mg/ml)		Contenido de pimobendan promedio (mg/ml)
E0032	0,697	0,676	0,71
E0033	0,723	0,707	
E0035	0,716	0,728	

Figura 5:

Muestra	Ensayo (mg/ml)	V Impurezas (%)	Otras impurezas
Con esterilización en autoclave	0,74	0,08	No se detectaron
Sin esterilización en autoclave	0,74	No se detectaron	No se detectaron