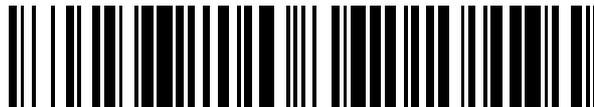


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 669**

51 Int. Cl.:

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2008** **E 08829225 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016** **EP 2200650**

54 Título: **Soluciones de tampón con una actividad bactericida selectiva contra bacterias Gram negativas y métodos para usarlas**

30 Prioridad:

07.09.2007 US 970716 P

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

07.03.2016

73 Titular/es:

**UNITED THERAPEUTICS CORPORATION
(100.0%)
1040 Spring Street
Silver Spring, Maryland 20910, US**

72 Inventor/es:

**JEFFS, ROGER y
ZACCARDELLI, DAVID**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 562 669 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

Soluciones de tampón con una actividad bactericida selectiva contra bacterias Gram negativas y métodos para usarlas.

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere en general al campo de soluciones de tampón teniendo actividad bacteriostática y/o bactericida.

10 Más específicamente, la presente invención se refiere a soluciones de tampón que tienen actividad bactericida preferentemente contra las bacterias Gram negativas.

Antecedentes de la invención

15 [0002] El uso de tampones para mantener un pH y solubilizar o diluir principios farmacéuticos activos ("API" en inglés) antes de su administración (por ejemplo, por inyección) es rutinario.

Muchos tampones, sin embargo, contienen componentes que mantienen un pH neutro y crecimiento microbiano adoptivo, que puede llevar a sepsis y otras complicaciones no deseadas relacionadas con la infección.

20 [0003] Las bacterias Gram negativas son de una clase particularmente problemática de microbios, al ser comunes en los ambientes hospitalarios y difíciles de erradicar y/o controlar.

Las infecciones con esta clase de bacterias tienden tener índices de morbilidad/mortalidad más altos cuando un paciente se vuelve séptico, en parte porque las bacterias Gram negativas son organismos especialmente difíciles de tratar.

25 También las bacterias Gram negativas se asocian con la contaminación del agua, que puede ocurrir con catéteres permanentes crónicos tal como los que se usan con administración intravenosa.

Por lo tanto, hay una necesidad de sistemas de tampón que tienen actividad antídica con especificidad para bacterias Gram negativas.

30 [0004] WO 2007/092343 divulga que la sal de sodio del epoprostenol es inestable en solución, es decir, se degrada gradualmente a 6-keto-PGF en una manera que es dependiente al pH, porque el epoprostenol tiene una fracción de viniléter exocíclico vulnerable.

WO 2007/092343 proporciona soluciones más estables del epoprostenol o una sal derivada, dichas soluciones comprendiendo una base ("agente alcalinizante") y teniendo un pH mayor de 11.

35 [0005] US 5153222 divulga el uso de treprostinil para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

El ejemplo 1 de su equivalente europea EP 347.243 A1 divulga soluciones de tampón de glicina de un "compuesto de prueba" teniendo un pH de 10,5.

40 El compuesto de prueba es 9-deoxi-2'.9-metano-3-oxa-4,5,6-trinor-3,7-(1'.3'-interfenileno)-13,14-dihidro prostaglandina F1.

Treprostinil es el compuesto 9-deoxi-2'.9 α -metano-3-oxa-4,5,6-trinor-3,7-(1'.3'-interfenileno)-13,14-dihidro prostaglandina F1 (para nomenclatura cf. N.A. Nelson, J. Med. Chem. 17, 911, 1974).

[0006] El ejemplo 33 de US 4306075 divulga treprostinil.

45 El ejemplo 34 de US 4306075 divulga el compuesto 9-deoxi-2'.9 β -metano-3-oxa-4,5,6-trinor-3,7-(1'.3'-interfenileno) prostaglandina F1.

Resumen de la invención

50 [0007] En una forma de realización de la presente invención, se proporciona un método para matar selectivamente bacterias Gram negativas e inhibir el crecimiento de bacterias Gram positivas en un producto farmacéutico que comprende treprostinil sódico como agente activo, el método comprende un suministro de treprostinil sódico con un tampón que tiene un pH mayor que 10 y una capacidad tamponadora baja, donde el producto farmacéutico no comprende epoprostenol sódico como único agente activo.

55 Además de bacterias, el tampón puede cohibir igualmente el crecimiento de un hongo, moho o ambos. Preferiblemente, el tampón tiene un pH entre 10 a 12, más preferiblemente un pH entre 10,2 a 10,8.

[0008] El tampón comprende glicina; y en una forma de realización específica, el tampón es un diluyente estéril para FLOLAN®, concretamente un tampón que comprende glicina e hidróxido sódico, añadido para ajustar el pH a 10,2 a 10,8.

60 El agente activo es treprostinil sódico (a veces denominado en este caso como treprostinil), preferiblemente suministrado a una concentración entre 0,004 mg/mL a 0,13 mg/mL de treprostinil sódico.

65 [0009] En otra forma de realización de la invención se proporciona un método para la reducción de la incidencia de infecciones de flujo sanguíneo en un mamífero tratado con treprostinil como agente activo, el método comprende la administración al mamífero de treprostinil sódico como agente activo con un tampón que tiene un pH mayor que 10 y

una capacidad tamponadora baja, donde el agente activo no es epoprostenol sódico, y donde la administración reduce las bacterias Gram negativas e inhibe el crecimiento de las bacterias Gram positivas.
El sujeto humano padece de hipertensión arterial pulmonar.

5 [0010] Preferiblemente, el tampón tiene un pH entre 10 a 12, más preferiblemente un pH entre 10,2 a 10,8 y una capacidad tamponadora baja.

El tampón comprende glicina; y en una forma de realización específica, el tampón es un diluyente estéril para FLOLAN®.

10 El agente activo es treprostínil sódico, preferiblemente suministrado a una concentración entre 0,004 mg/mL a 0,13 mg/mL de treprostínil.

La selección del tampón dependerá del pH deseado.

Mientras los componentes de tampón deberían tener un pKa cerca del pH deseado, la capacidad tamponadora debería ser baja para evitar cambios en el pH de la sangre tras la infusión.

Se prefiere una capacidad tamponadora para este tipo de tampones de 0,01 y menos.

15 Breve descripción de los dibujos

[0011]

20 FIG. 1 es un cromatograma de una inyección "vacía" de BWFI (A) y treprostínil diluido con BWFI (B).

FIG. 2 es un cromatograma de una inyección "vacía" de BNS (A) y treprostínil diluido con BNS (B).

FIG. 3 es un cromatograma de diluyente estéril para FLOLAN® (A) y treprostínil diluido con el mismo (B).

FIG. 4 es un cromatograma de 0,004 mg/mL de treprostínil en el diluyente estéril para FLOLAN® a T₀ (A) y T_{inicial} (B).

25 FIG. 5 es un cromatograma de 0,13 mg/mL de treprostínil en el diluyente estéril para FLOLAN® en T₀ (A) y T_{inicial} (B).

FIG. 6 es un gráfico que muestra la actividad antimicrobiana (CFU) en el tiempo (días) de varios sistemas de tampón contra el *Staphylococcus aureus*, una bacteria Gram positiva, en un producto farmacéutico que comprende 0,004 mg/mL.

30 Valores para \leq Log 1 (treprostínil en el diluyente estéril) o \geq Log 6,48 (treprostínil en WFI, NS) se registran como Log 1 y Log 6,48 respectivamente.

La leyenda para las figuras 6-15 es la siguiente:

(círculos abiertos): FLOLAN® en el diluyente estéril para FLOLAN®

(círculos cerrados): treprostínil en el diluyente estéril para FLOLAN®

35 (cuadrados abiertos): treprostínil en el agua esterilizada para inyección

(cuadrados cerrados): treprostínil en el agua bacteriostática para inyección

(diamantes abiertos): treprostínil en solución salina normal (0,9%)

(diamantes cerrados): treprostínil en solución salina bacteriostática normal

(triángulo abierto): treprostínil en 5% dextrosa en agua para inyección (D5W).

40 FIG. 7 es un gráfico que muestra la actividad antimicrobiana (CFU) en el tiempo (días) de varios sistemas de tampón contra *Escherichia coli*, una bacteria Gram negativa, en un producto farmacéutico que comprende 0,004 mg/mL de treprostínil.

Los valores para \leq Log 1 (treprostínil en el diluyente estéril) registrados como Log 1.

45 FIG. 8 es un gráfico que muestra la actividad antimicrobiana (CFU) en el tiempo (días) de varios sistemas de tampón contra *Pseudomonas aeruginosa*, una bacteria Gram negativa, en un producto farmacéutico que comprende 0,004 mg/mL de treprostínil.

Los valores \leq Log 1 (treprostínil en el diluyente estéril) o \geq 6,48 (treprostínil en D5W) se registran como Log 1 y Log 6,48 respectivamente.

50 FIG. 9 es un gráfico que muestra la actividad antimicrobiana (CFU) en el tiempo (días) de varios sistemas de tampón contra *Candida albicans*, un hongo, en un producto farmacéutico que comprende 0,004 mg/mL de treprostínil.

FIG. 10 es un gráfico que muestra la actividad antimicrobiana (CFU) en el tiempo (días) de varios sistemas de tampón contra *Aspergillus niger*, un moho, en un producto farmacéutico que comprende 0,004 mg/mL de treprostínil.

55 FIG. 11 es un gráfico que muestra la actividad antimicrobiana (CFU) en el tiempo (días) de varios sistemas de tampón contra *Staphylococcus aureus*, una bacteria Gram positiva, en un producto farmacéutico que comprende 0,13 mg/mL de treprostínil.

Los valores para \leq Log 1 (treprostínil en el diluyente estéril) o \geq Log 6,48 (treprostínil en WFI, NS, D5W) se registran como Log 1 y Log 6,48 respectivamente.

60 FIG. 12 es un gráfico que muestra la actividad antimicrobiana (CFU) en el tiempo (días) de varios sistemas de tampón contra *Escherichia coli*, una bacteria Gram negativa, en un producto farmacéutico que comprende 0,13 mg/mL de treprostínil.

Los valores para \leq Log 1 (treprostínil en el diluyente estéril) o \geq Log 6,48 (treprostínil en NS) se registran como Log 1 y Log 6,48 respectivamente.

65 FIG. 13 es un gráfico que muestra la actividad antimicrobiana (CFU) en el tiempo (días) de varios sistemas de tampón contra *Pseudomonas aeruginosa*, una bacteria Gram negativa, en un producto farmacéutico que comprende 0,13 mg/mL de treprostínil.

Los valores para $\leq \text{Log } 1$ (treprostinil en el diluyente estéril) se registran como Log 1.

FIG. 14 es un gráfico que muestra la actividad antimicrobiana (CFU) en el tiempo (días) de varios sistemas de tampón contra *Candida albicans*, un hongo, en un producto farmacéutico que comprende 0,13 mg/mL de treprostinil.

5 El valor $\geq \text{Log } 3,48$ a un tiempo de 0,25 horas para treprostinil en NS se registra como Log 3,48.

FIG. 15 es un gráfico que muestra la actividad antimicrobiana (CFU) en el tiempo (días) de varios sistemas de tampón contra *Aspergillus niger*, un moho, en un producto farmacéutico que comprende 0,13 mg/mL de treprostinil.

10 Descripción detallada de las formas de realización preferidas

[0012] La presente invención se refiere al uso de sistemas de tampón para mantener un margen de pH específico como agentes antídicos en productos farmacéuticos.

15 El término "tampón" como se utiliza en este caso se refiere cualquier solución con un pH controlado que puede servir para disolver un fármaco sólido (por ejemplo: liofilizado) o como diluyente para diluir un fármaco líquido.

Según la invención, los tampones aquí descritos mantienen un pH que muestra actividad bacteriostática hacia la mayoría, si no todos, de los microbios, incluyendo bacterias, moho y hongos y demás actividad bactericida que se exhibe hacia las bacterias Gram negativas.

20 Ejemplos de bacterias Gram negativas incluyen *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, *Legionella*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis*.

Las bacterias Gram negativas son una fuente común de infecciones en los ambientes hospitalarios y por lo tanto, son deseables los tampones que mantienen un pH por encima de 10 con capacidad tamponadora baja que tienen actividad bactericida específica para bacterias Gram negativas.

25 A modo de ejemplo, las bacterias Gram positivas incluyen *Staphylococcus aureus*, *Bacillus*, *Listeria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Clostridium*.

[0013] "Bacteriostático" se define como la capacidad para retrasar o prevenir la expansión de un microbio que puede estar presente, o hacerse presente, en la solución tamponada.

30 En otras palabras, la actividad "bacteriostática" no incluye actividad bactericida, que se define aquí como la actividad que mata un microbio que puede estar presente, o hacerse presente, en el tampón.

Los microbios se definen aquí de manera amplia para incluir organismos unicelulares, tales como por ejemplo, bacterias, mohos y hongos.

35 [0014] Los presentes inventores han aprendido que los tampones con un alto pH (> 10) tienen actividad bactericida específica para bacterias Gram negativas y actividad bacteriostática hacia bacterias Gram positivas y otros microbios.

Sin estar sujeto o limitado por la teoría, se cree actualmente que las diferencias en la bioquímica, quizás en la bioquímica de pared celular, entre bacterias Gram positivas y Gram negativas puede responder a su sensibilidad diferencial hacia tampones de pH alto.

40 En el contexto de la presente invención, pH "alto" es un valor de pH de 9 a 12, preferiblemente de 10 a 12.

En una forma de realización preferida de la invención, los tampones tienen un pH de 10,2 a 10,8.

[0015] Además de un alto pH, los presentes inventores han aprendido que los tampones que comprenden glicina son particularmente ventajosos.

45 En tales formas de realización, la glicina está presente a una concentración (p/p) del 30% al 80%, preferiblemente del 45% al 65%, y de la forma más preferible del 50% al 60%.

[0016] En una forma de realización específica de la presente invención, el diluyente para FLOLAN® (epoprostenol sódico) emplea glicina como componente de tampón.

50 Como se describe con mayor detalle más abajo, se descubrió de manera inesperada que el diluyente para FLOLAN® tiene actividad antídica específica hacia bacterias Gram negativas y actividad bacteriostática hacia el resto de microbios.

El diluyente para FLOLAN® comprende 50 mL de 94 mg de glicina, 73,3 mg de cloruro sódico e hidróxido sódico, añadido para ajustar el pH a 10,2 a 10,8 (aproximadamente 44% NaCl en la glicina).

55 [0017] Los tampones como se describe en este caso se pueden adecuar para cualquier principio farmacéutico activo ("API") que es estable a un pH alto y siempre que las propiedades químicas del API no bajen sustancialmente el pH del tampón por debajo de, por ejemplo, aproximadamente 10.

Por lo tanto, sin importar los siguientes ejemplos, la presente invención no debería ser limitada a una gama limitada de concentraciones.

60 Además, las propiedades antídicas nuevas e inesperadas de los tampones pueden ser especialmente adecuadas para medicamentos que se administran por inyección.

De hecho, en una forma de realización de la invención, se anticipa que el uso de tampones con pH alto como se describe en este caso puede reducir la incidencia de infecciones del flujo sanguíneo en un mamífero tratado con treprostinil sódico como agente activo.

65

[0018] En una forma de realización específica de la presente invención, los sistemas de tampón descritos se usan con treprostínil sódico.

Más específicamente, como será descrito por medio de los siguientes ejemplos, el diluyente para FLOLAN® se utiliza para un tampón de treprostínil sódico.

5

Ejemplos

[0019] Se realizó un estudio de compatibilidad de treprostínil con un dispositivo de suministro de 100-mL CADD.

Más específicamente, fue determinada la compatibilidad y estabilidad del treprostínil diluido con agua bacteriostática para inyección ("BWFI") o la solución salina bacteriostática normal ("BNS"), siendo ambos conservados con parabenos.

Las soluciones de muestra fueron preparadas a 0,004 mg/mL y 0,13 mg/mL de treprostínil, que comprenden toda la gama de concentraciones en las que el treprostínil pueden ser prescrito, y colocados en un dispositivo de bomba de suministro Sims Deltec, Inc. CADD-Legacy(TM) 1 (modelo 6400) que fue bombeado continuamente durante un periodo de 52 horas mientras almacenaba una temperatura de 40°C y humedad relativa ambiental ("RH").

[0020] En puntos específicos de tiempo (por ejemplo, To, inicial, 24 horas, y 52 horas), se recogieron muestras del extremo distal del tubo después de bombear y ser caracterizadas para apariencia, pH, y concentración de treprostínil.

Además, las soluciones fueron sometidas a la prueba de eficacia antimicrobiana ("AET") sobre un periodo de tiempo similar de aproximadamente 2 días.

Un procedimiento experimental similar fue seguido para soluciones reconstituidas para FLOLAN®.

Sin embargo, la esterilidad y las pruebas AET fueron realizadas en FLOLAN® después de solo 8 horas a temperatura ambiente debido a la estabilidad limitada del medicamento en la solución.

25

[0021] La estabilidad de treprostínil fue monitoreada por una estabilidad totalmente validada indicando el ensayo HPLC.

Para averiguar si los parabenos - presentes en las soluciones "bacteriostáticas" - causarían interferencia en la cromatografía con el treprostínil, un experimento preliminar confirmó que los "picos" de parabenos no interfieren con los "picos" de treprostínil o "pico" de cualquier impureza.

Soluciones de BWFI y BNS, y treprostínil diluido en BWFI y BNS fueron analizadas utilizando HPLC.

Las figuras 1 y 2 muestran que los picos de parabenos tanto de metiloparabenos como de etiloparabenos no han interferido (por ejemplo; superposición) con el valor máximo para el treprostínil.

No hubo tampoco ninguna interferencia cromatográfica del treprostínil con el diluyente estéril para FLOLAN® (figura 3).

[0022] Un estudio de linealidad de bajo nivel fue también realizado para cubrir la gama de concentración prevista de treprostínil en las soluciones de diluido.

Cinco soluciones de treprostínil fueron preparadas a 0,002, 0,01, 0,05, 0,1, y 0,15 mg/mL (diluidos en 1,0 mg/mL de solución normal) y cada solución fue inyectada por duplicado.

La intención fue probar la linealidad entre la respuesta del detector y la concentración de treprostínil en la gama de concentración diluida para usar un estándar de monopunto a 0,1 mg/mL durante el análisis.

La respuesta del detector para el treprostínil se determinó lineal de 0,002 a 0,15 mg/mL.

El coeficiente de correlación (r) para el experimento fue 0,999995, cumpliendo el requisito de al menos 0,999.

[0023] Se prepararon soluciones de 0,004 mg/mL de treprostínil en BWFI, BNS, o en diluyente estéril para FLOLAN® de 1,0 mg/mL en fuerza de Remodulin.

Se prepararon soluciones de 0,13 mg/mL de treprostínil en BWFI y BNS del 10 mg/mL en fuerza de Remodulin.

Se reconstituyeron viales de FLOLAN® con 5 mL de diluyente estéril para FLOLAN® usando el procedimiento perfilado descrito en el prospecto.

[0024] Una parte (aproximadamente 2 mL) de cada del cuatro soluciones fue quitada para un análisis To.

La solución restante fue cargada en cada uno de los cuatro depósitos SIMS Deltec, Inc. 100-mL Medication Cassette(TM) Reservoirs.

Los casetes y tubos fueron unidos al CADD-Legacy(TM) 1 Pump siguiendo las instrucciones del fabricante.

Los cuatro conjuntos de casetes/bombas CADD fueron colocados a 40°C en una cámara ambiente RH.

Una aguja al final de los tubos fue colocada en un vial de HPLC sellado (con una ventilación de aguja).

El flujo en la bomba fue establecido en 40 mL/24 horas y comenzó.

La solución de cada bomba fue recogida en los viales de HPLC separados (en aproximadamente una hora) para prueba en el intervalo "inicial".

La aguja fue luego transferida a un contenedor de residuos sellados (con una ventilación de aguja).

A 24 y 52 horas, la solución fue recogida otra vez en un frasco de HPLC nuevo y sellado para prueba.

[0025] Las soluciones recogidas a To, inicial, 24 horas, y 52 horas fueron analizadas para apariencia física, pH, y ensayo por HPLC para treprostínil.

Las tablas 1 y 2 resumen los resultados para treprostínil diluido con BWFI y BNS respectivamente.

La apariencia de todas soluciones fue clara e incolora, libre de partículas visibles. Por lo tanto, los resultados no muestran ningún problemas de compatibilidad para la solución de treprostinil en BWFI o BNS a cualquier concentración.

5 Tabla 1. Resultados de la prueba química para treprostinil en BWFI

Concentración (mg/mL)	Prueba	Preparación	Intervalo de prueba			
			T ₀	T _{inicial}	24 horas	52 horas
0,004	Ensayo de treprostinil (%SP)	1	104,1	99,5	100,8	99,6
		2	100,6	100,6	101,1	101,0
		Promedio	102,4	100,0	101,0	100,3
	pH	NA	6,7	6,8	6,8	6,8
0,13	Ensayo de treprostinil (%SP)	1	100,1	99,6	100,4	101,2
		2	100,0	99,8	100,5	100,9
		Promedio	100,0	99,7	100,5	101,0
	pH	NA	6,7	6,9	6,8	7,0
SP: según prospecto						

Tabla 2. Resultados de la prueba química para treprostinil en BNS

Concentración (mg/mL)	Prueba	Preparación	Intervalo de prueba			
			T ₀	T _{inicial}	24 horas	52 horas
0,004	Ensayo de treprostinil (%SP)	1	97,8	94,8	96,7	99,9
		2	102,9	94,0	97,9	102,3
		Promedio	100,4	94,4	97,3	101,1
	pH	NA	6,4	6,6	6,6	6,6
0,13	Ensayo de treprostinil	1	100,1	96,3	99,8	100,3
		2	100,5	96,0	99,7	100,2
	(%SP)	Promedio	100,3	96,1	99,7	100,2
	pH	NA	6,3	6,7	6,7	6,5
SP: según prospecto						

10 [0026] Se obtuvieron resultados similares para las soluciones de treprostinil en el diluyente estéril para FLOLAN®, que se resumen en la tabla 3.

La apariencia de todas soluciones fue clara, incoloro y libre de partículas visibles.

15 Los resultados tampoco muestran ningún problema de compatibilidad para las soluciones de treprostinil en el diluyente estéril para FLOLAN® para treprostinil a cualquier concentración (figuras 4 y 5).

Por lo tanto, los resultados no muestran ningún problema de compatibilidad para el las soluciones diluidas de treprostinil en cualquiera de las soluciones diluyentes a cualquier concentración.

20 Tabla 3. Resultados de la prueba química para treprostinil en el diluyente estéril para FLOLAN®

Concentración (mg/mL)	Prueba	Preparación	Intervalo de prueba			
			T ₀	T _{inicial}	24 horas	52 horas
0,004	Ensayo de treprostinil (%SP)	1	95,9	108,4	100,6	100,7
		2	96,1	108,9	101,4	1011,2
		Promedio	96,0	108,7	101,0	101,0
	pH	NA	10,6	10,5	10,6	10,5
0,13	Ensayo de treprostinil (%SP)	1	100,3	102,9	101,4	102,3
		2	100,2	102,7	101,4	102,1
		Promedio	100,2	102,8	101,4	102,2
	pH	NA	10,5	10,4	10,5	10,5
SP: según prospecto						

[0027] Para soluciones de treprostinil, después de 52 horas en el casete a 40° C en ambiente RH, las soluciones fueron retiradas y se realizo un AET según el suplemento 2<51> USP NF 24 con una inclusión de un recubrimiento de 48 horas para todos organismos.

25 Para la solución FLOLAN® la prueba fue realizada siguiendo el mismo procedimiento, pero después de la solución estuviera en el casete durante 8 horas a temperatura ambiente. FLOLAN® fue también evaluado para la esterilidad.

30 [0028] Los requisitos AET USP para un producto de categoría 1, que incluye soluciones parenterales, son de la siguiente manera: para bacterias no debe ser menos de una reducción de 1,0 Log a partir de la cuenta inicial

ES 2 562 669 T3

calculada de 7 días y no menos del una reducción del 3,0 Log de la cuenta inicial a 14 días y ningún aumento de la cuenta de 14 días a 28 días.

Para la levadura y el moho, no debería haber ningún aumento de la cuenta inicial calculada a 7, 14 y 28 días.

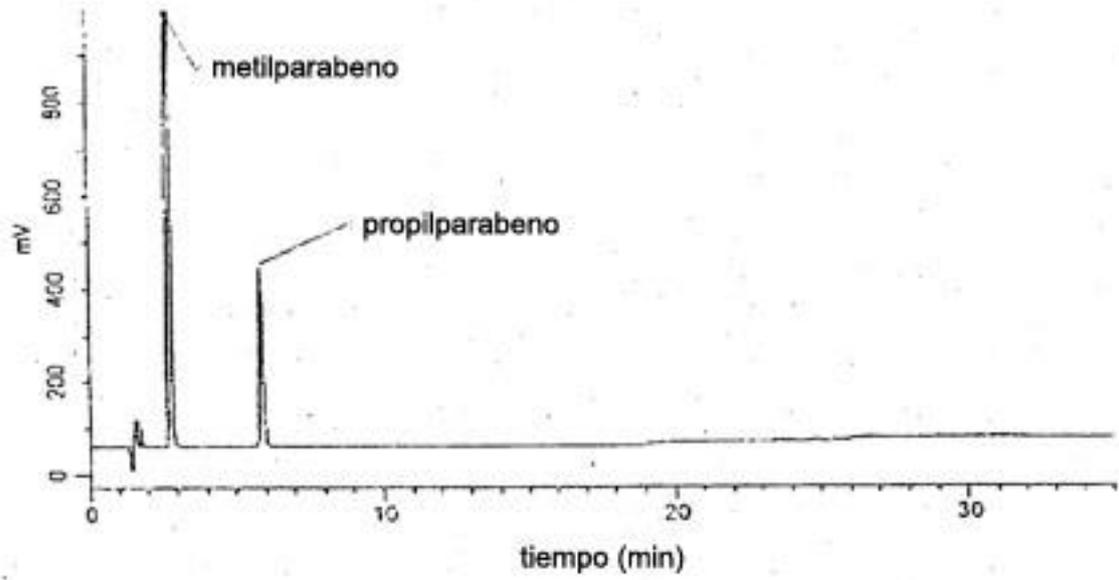
- 5 [0029] Mientras el FLOLAN® diluido en el diluyente estéril para FLOLAN® cumple los requisitos USP para el AET, las soluciones de treprostinil en BWF1 y BNS fallan.
Estas soluciones diluidas treprostinil fallaron el AET debido a que el índice de reducción bacteriana no era suficiente, principalmente para bacterias Gram negativas.
Sin embargo, el treprostinil en diluyente estéril para FLOLAN® cumplía el criterio USP.
- 10 Ver figuras 6 a 15.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Solución con una cantidad eficaz de treprostínil sódico para su uso en un método de reducción de la incidencia de una infección del flujo sanguíneo en un humano afectado por hipertensión arterial pulmonar y tratado con tresprostínil, dicha solución se puede obtener por un proceso que comprende la dilución de una solución inicial de treprostínil sódico con un tampón que comprende glicina y que tiene un pH mayor que 10.
- 10 2. Solución para su uso según la reivindicación 1, donde el tampón comprende además hidróxido sódico.
3. Solución para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el tampón tiene un pH entre 10 y 12.
- 15 4. Solución para su uso según la reivindicación 3, donde el tampón tiene un pH entre 10,2 y 10,8.
5. Solución para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la solución tiene una concentración de treprostínil sódico de entre 0,002 mg/mL a 0,15 mg/mL.
- 20 6. Solución para su uso según la reivindicación 5, donde la concentración se encuentra entre 0,004 mg/mL a 0,13 mg/mL.
7. Solución para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la solución se administra por inyección.
- 25 8. Solución para su uso según la reivindicación 7, donde la inyección es una inyección intravenosa.
9. Solución para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la administración de la solución reduce el crecimiento de bacterias Gram negativas e inhibe el crecimiento de bacterias Gram positivas.
- 30 10. Solución para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el tampón es una solución de 50 mL de 94 mg de glicina, 73,3 mg de cloruro sódico e hidróxido sódico, donde el tampón tiene un pH de 10,2 a 10,8.

FIGURA 1

A



B

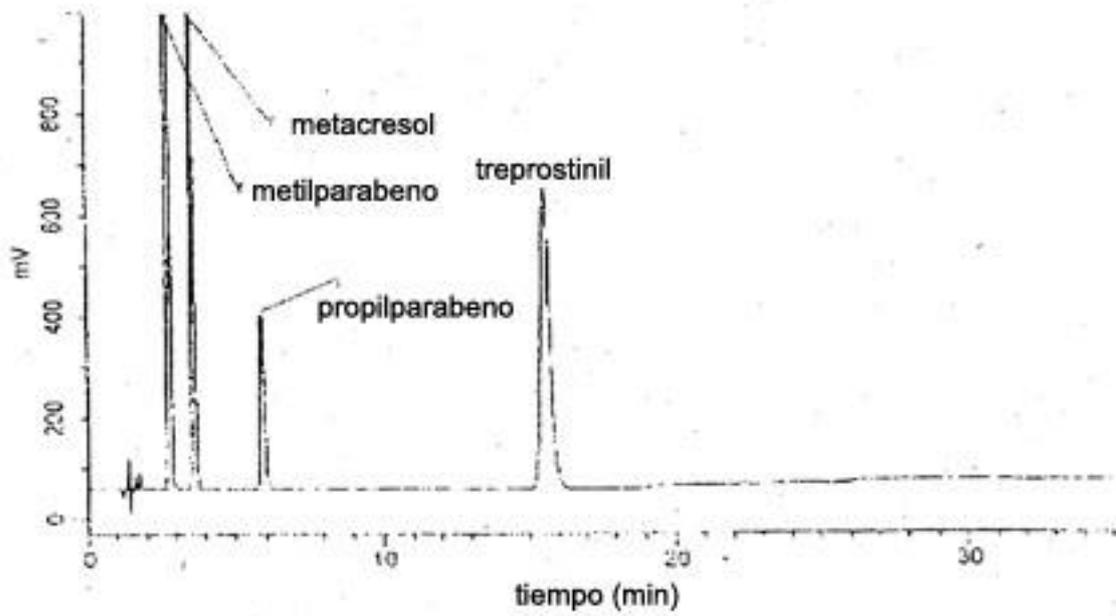


FIGURA 2

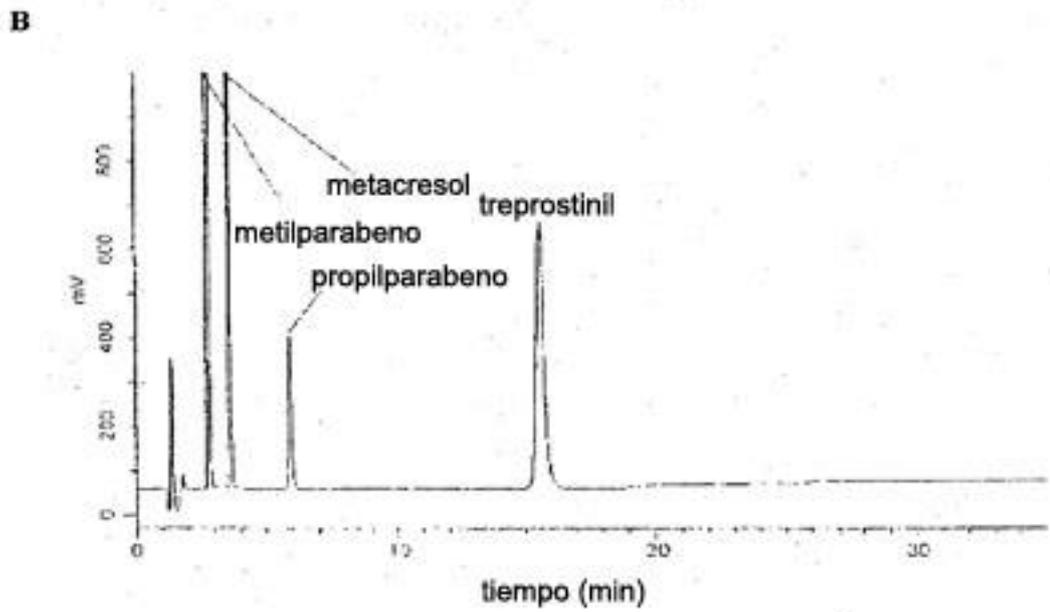
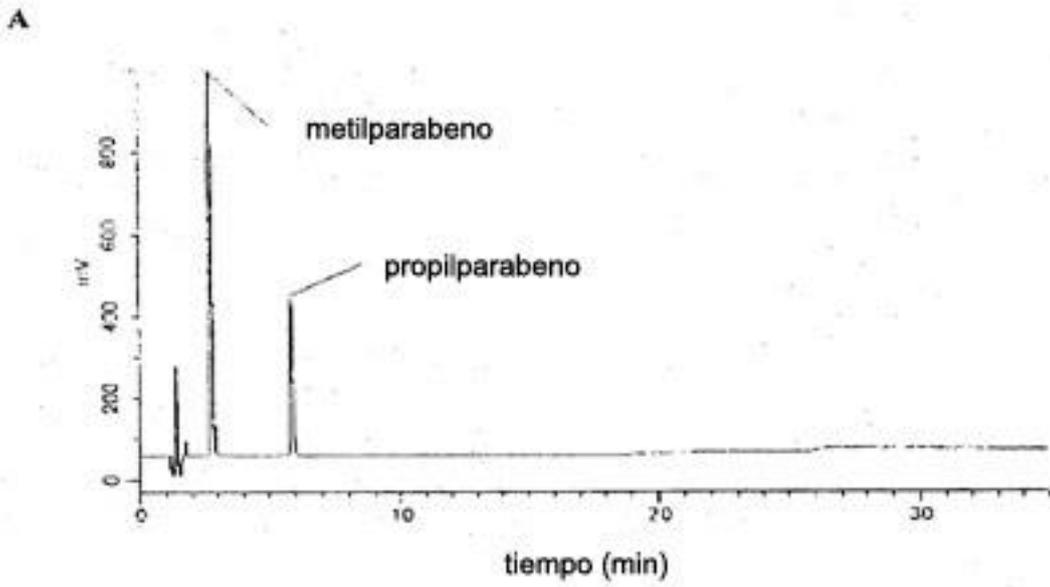


FIGURA 3

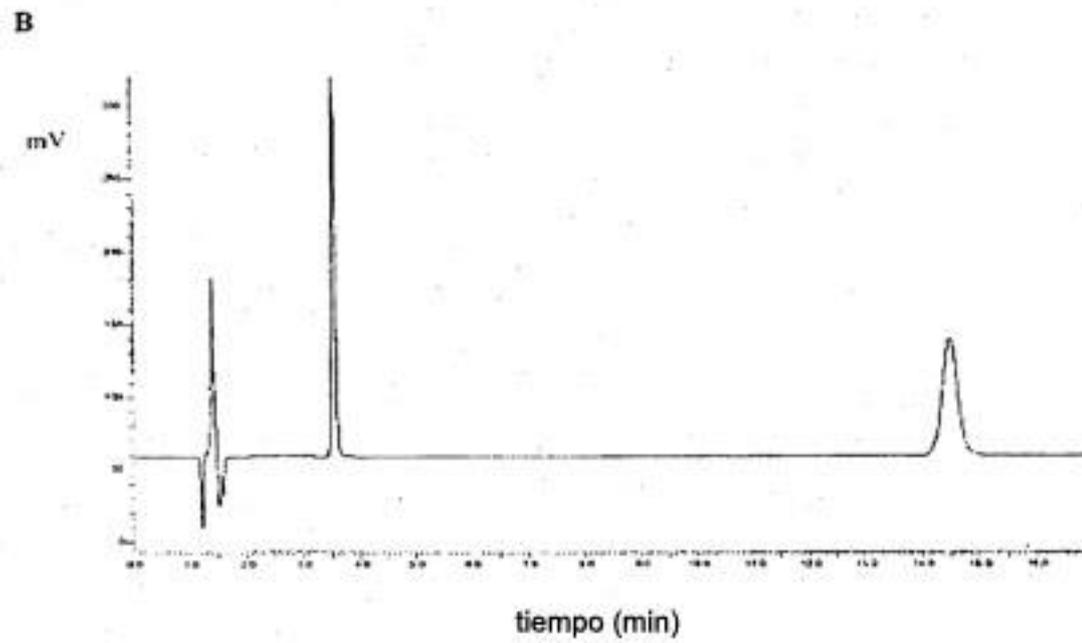
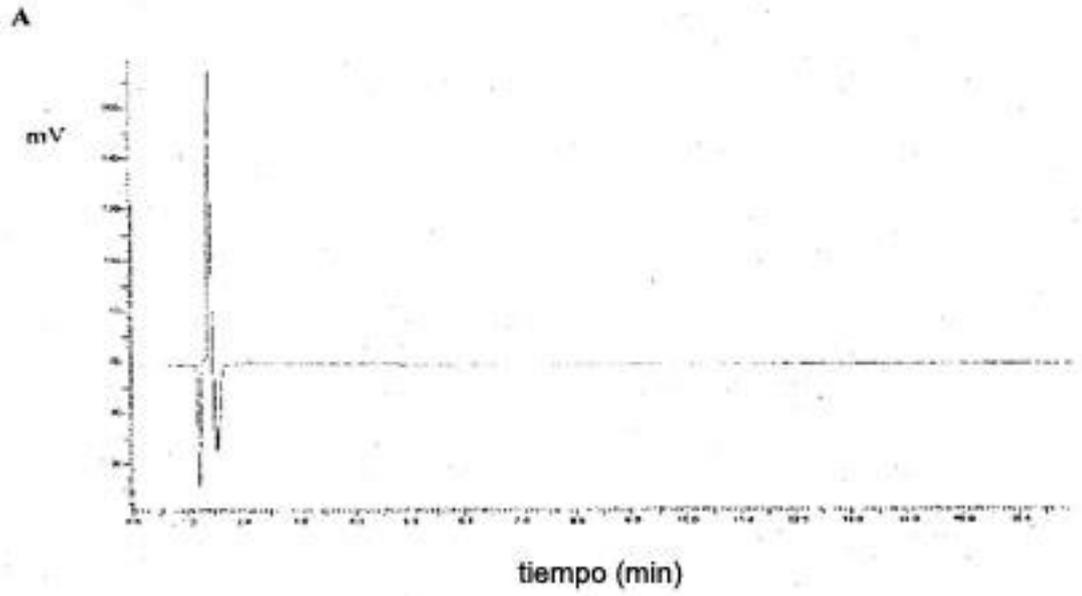


FIGURA 4

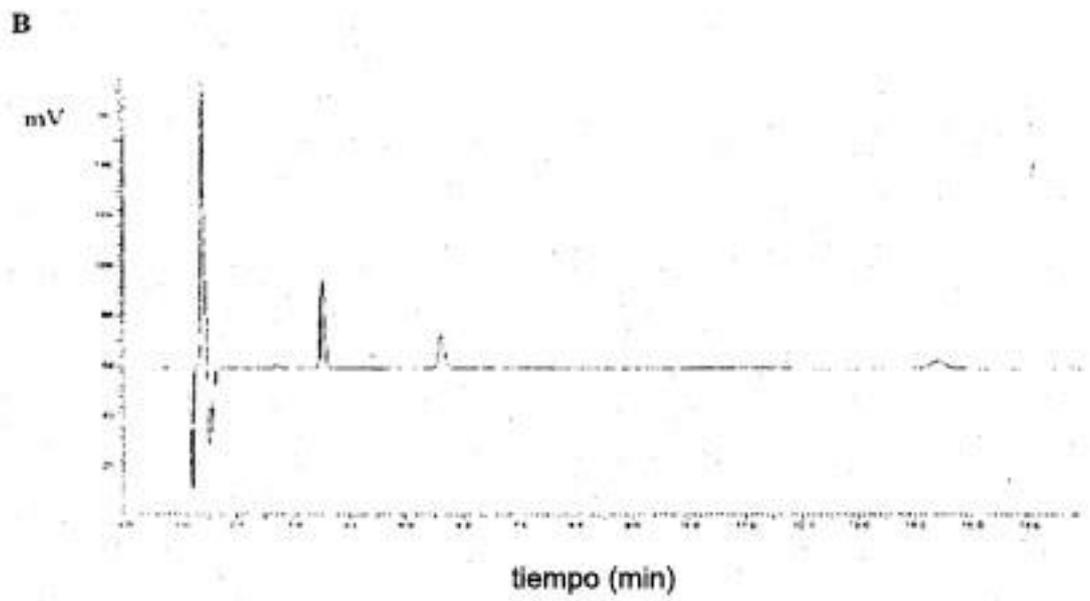
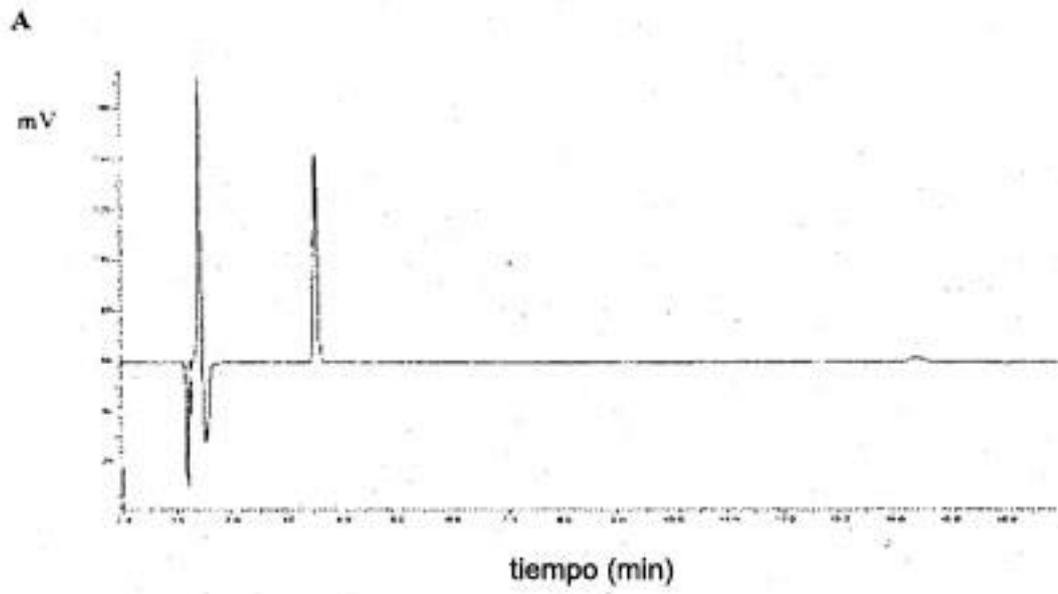


FIGURA 5

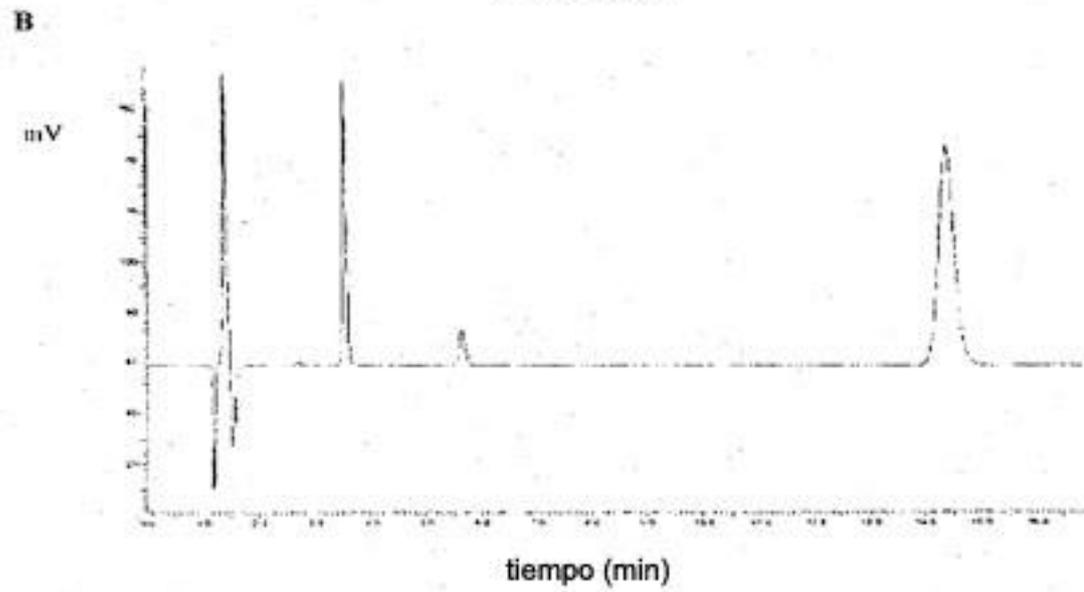
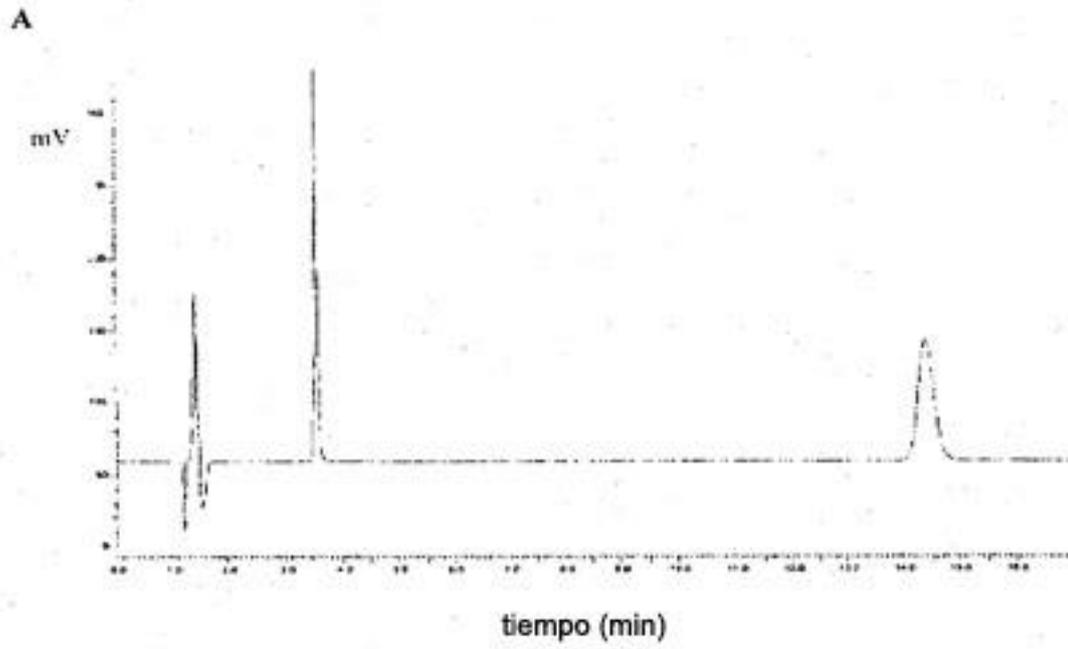


FIGURA 6

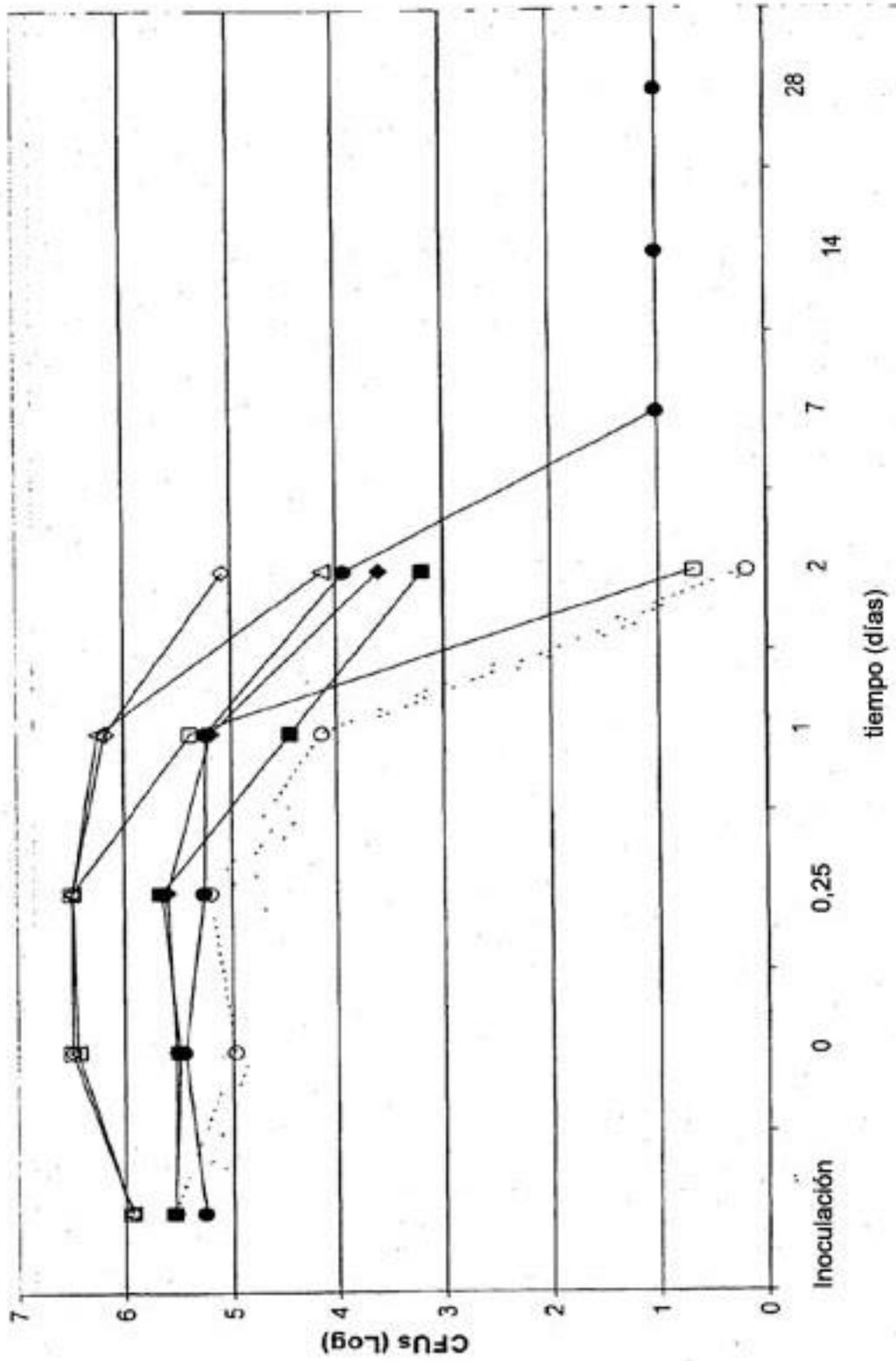


FIGURA 7

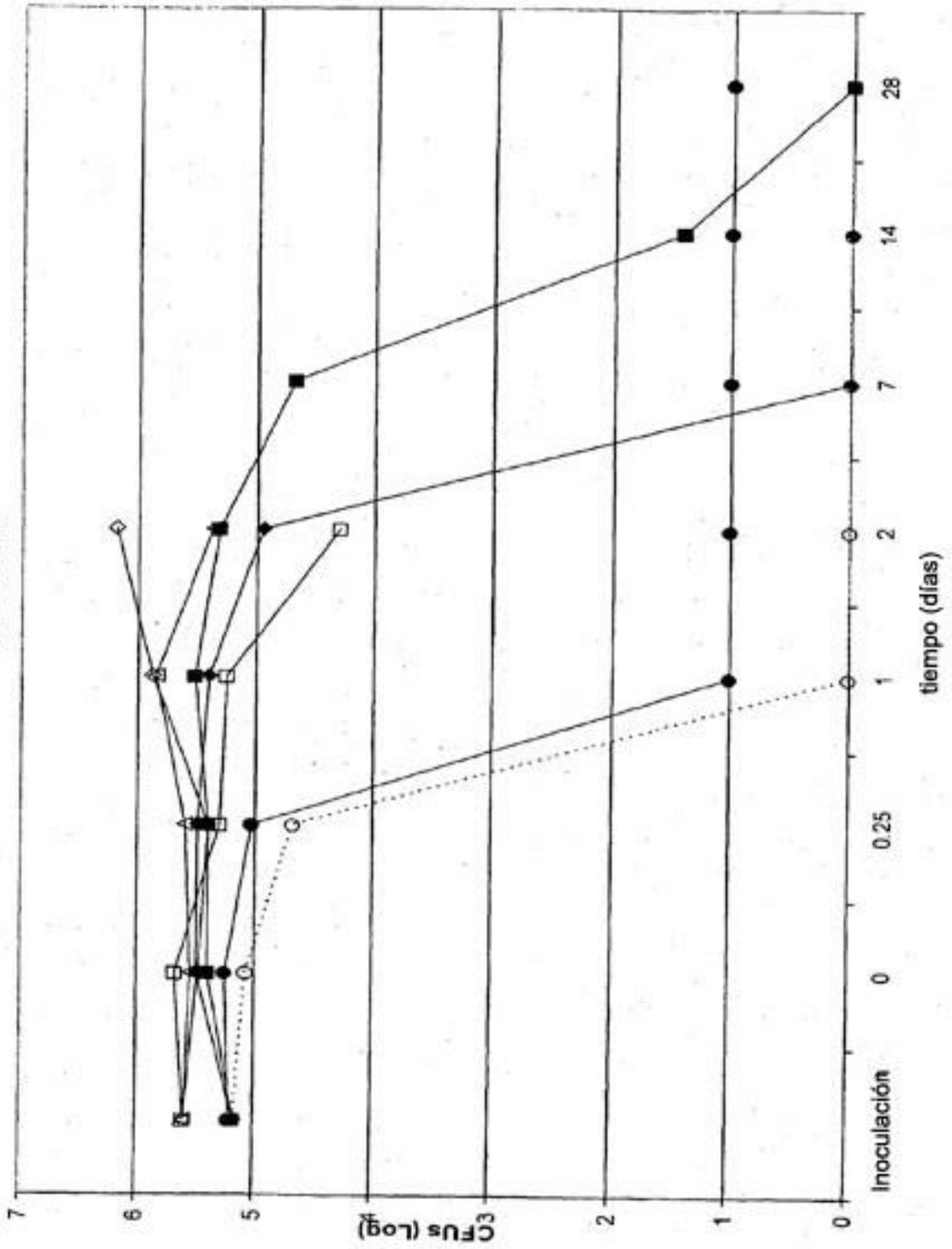


FIGURA 8

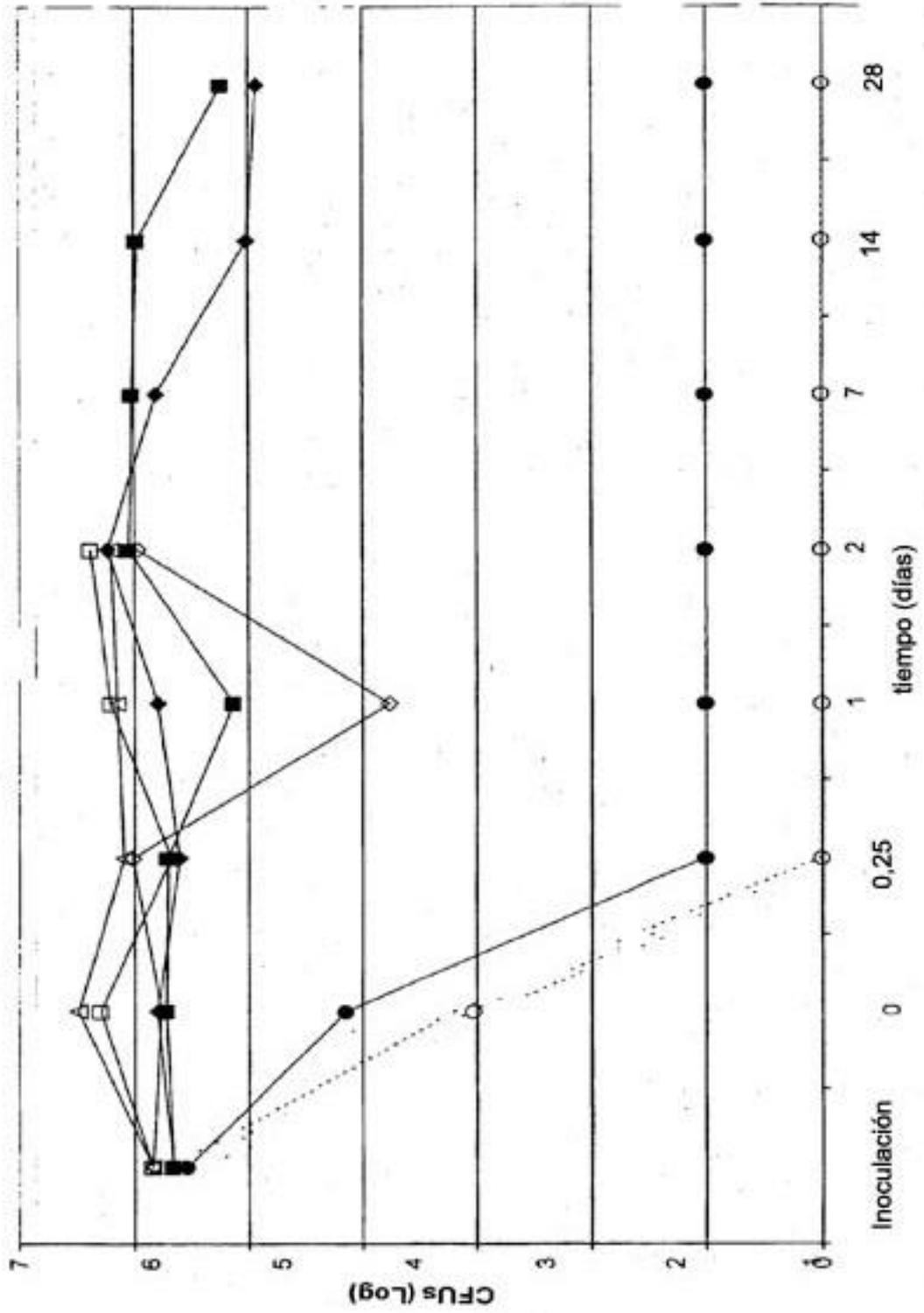


FIGURA 9

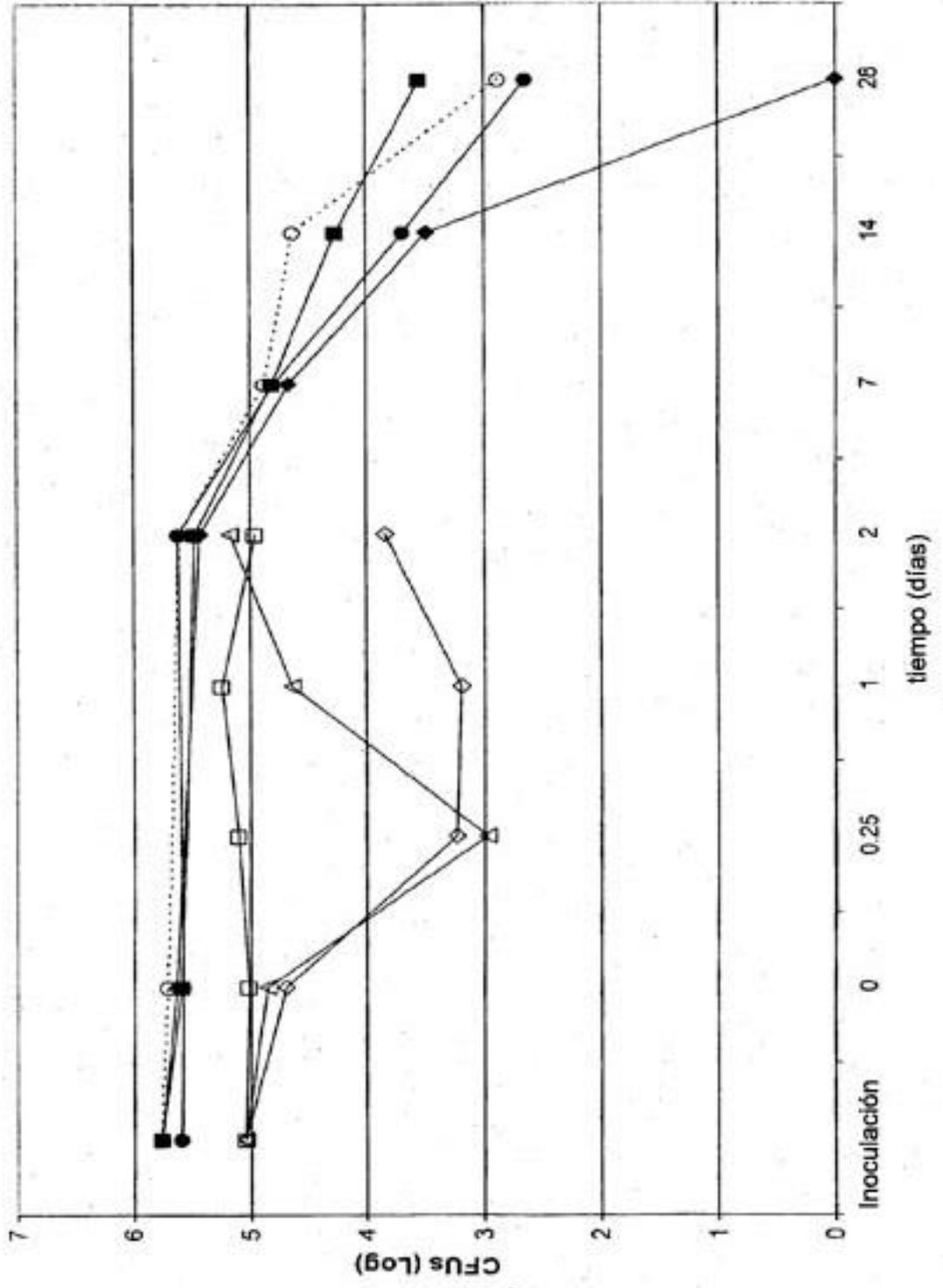


FIGURA 10

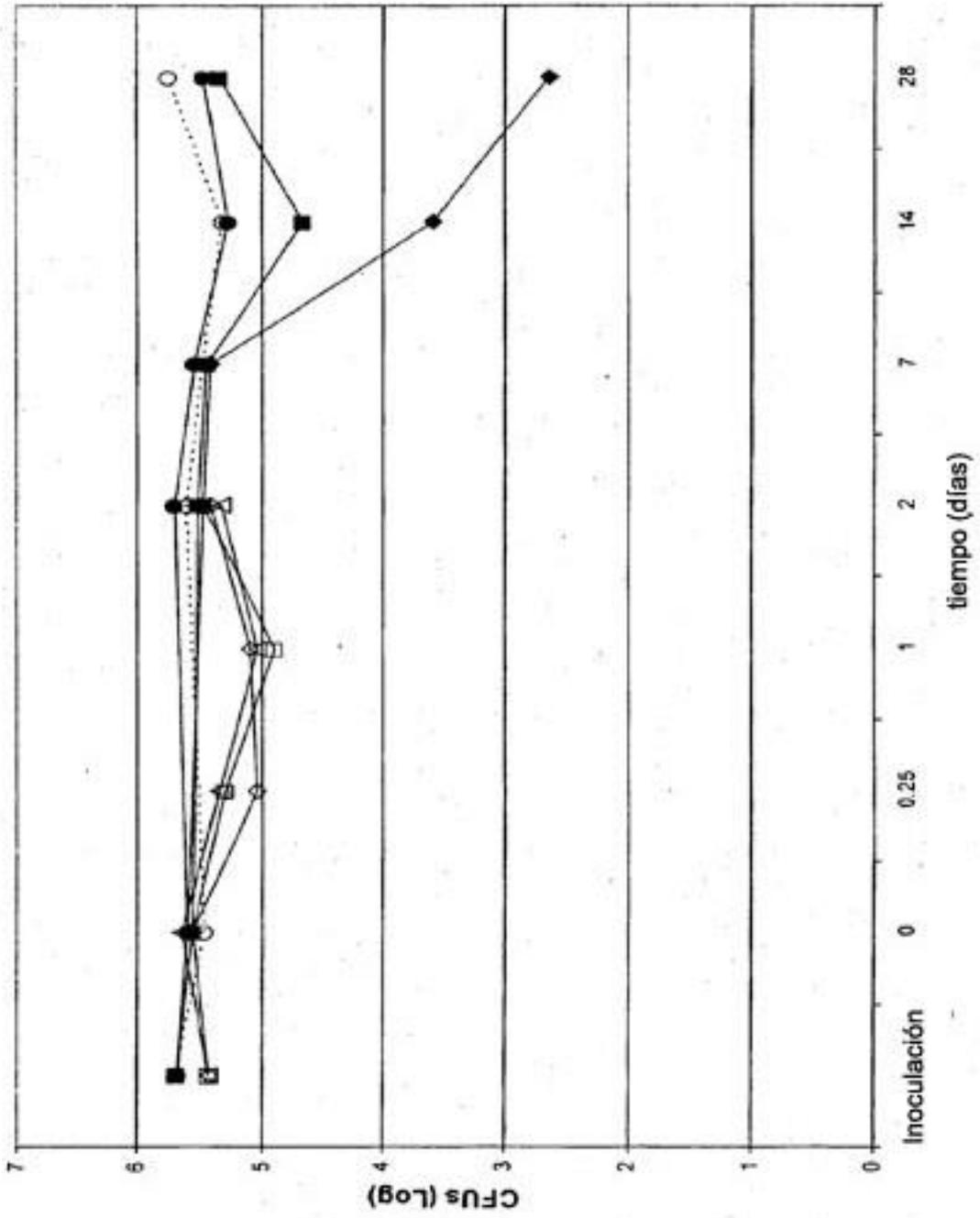


FIGURA 11

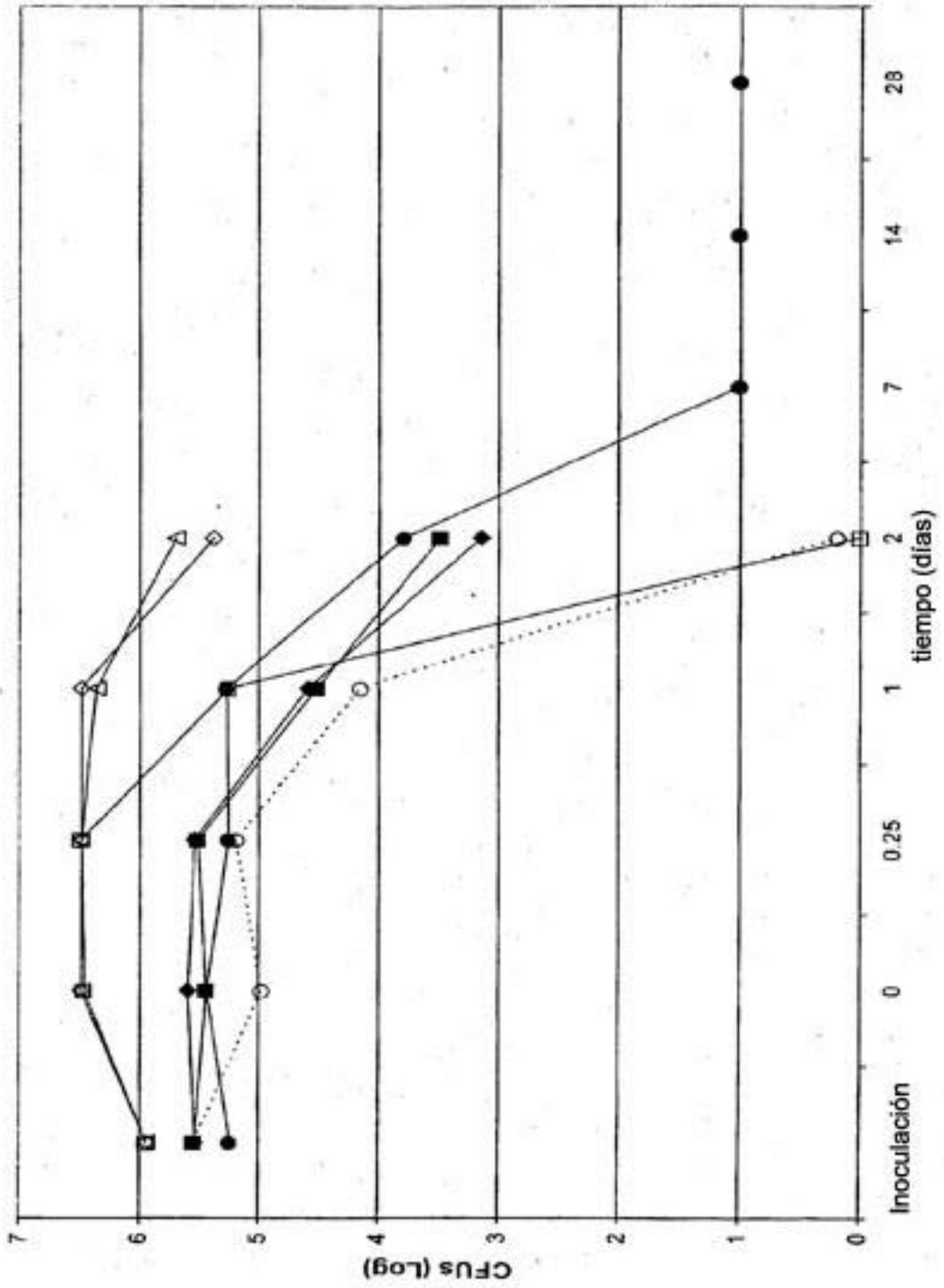


FIGURA 12

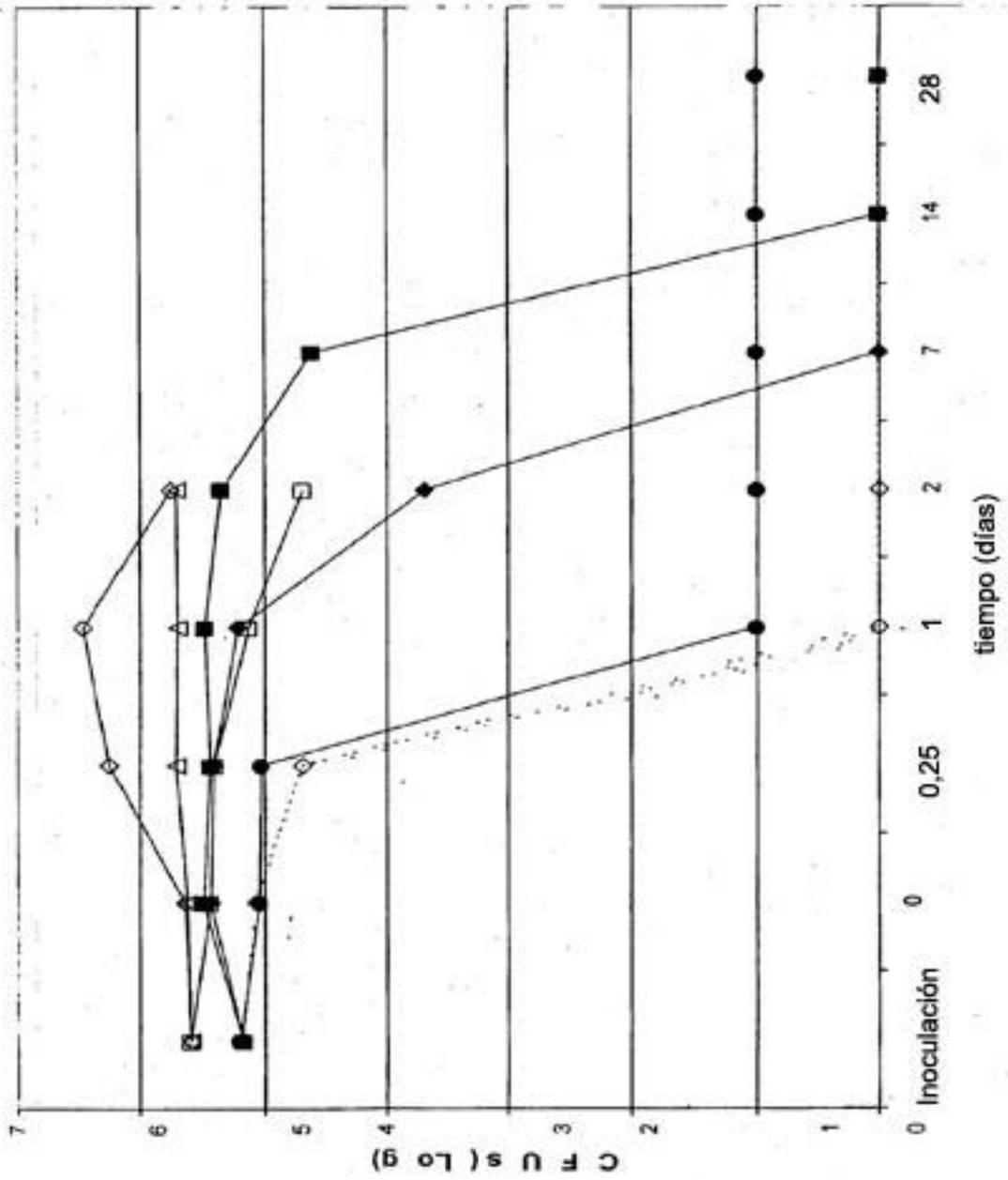


FIGURA 13

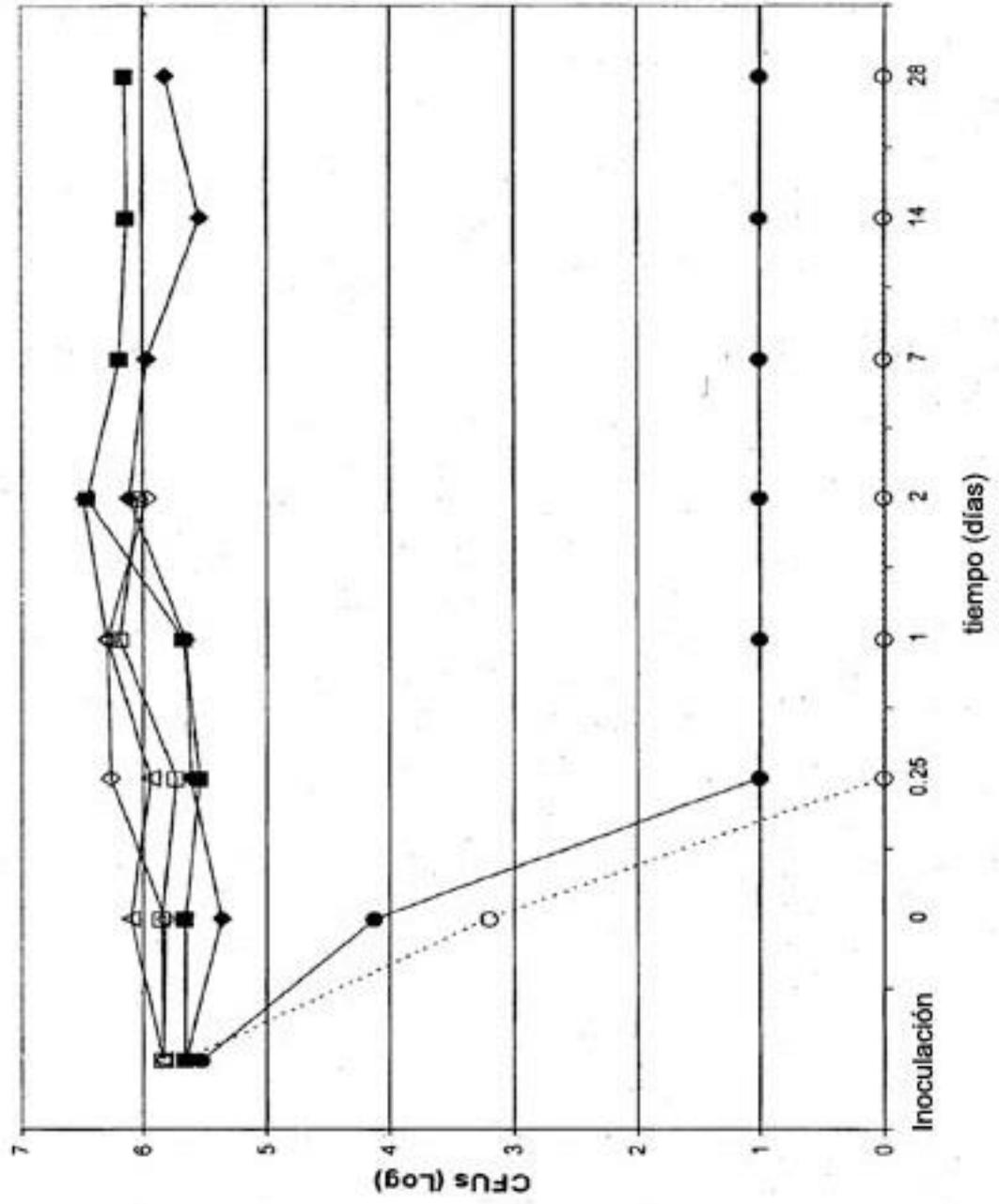


FIGURA 14

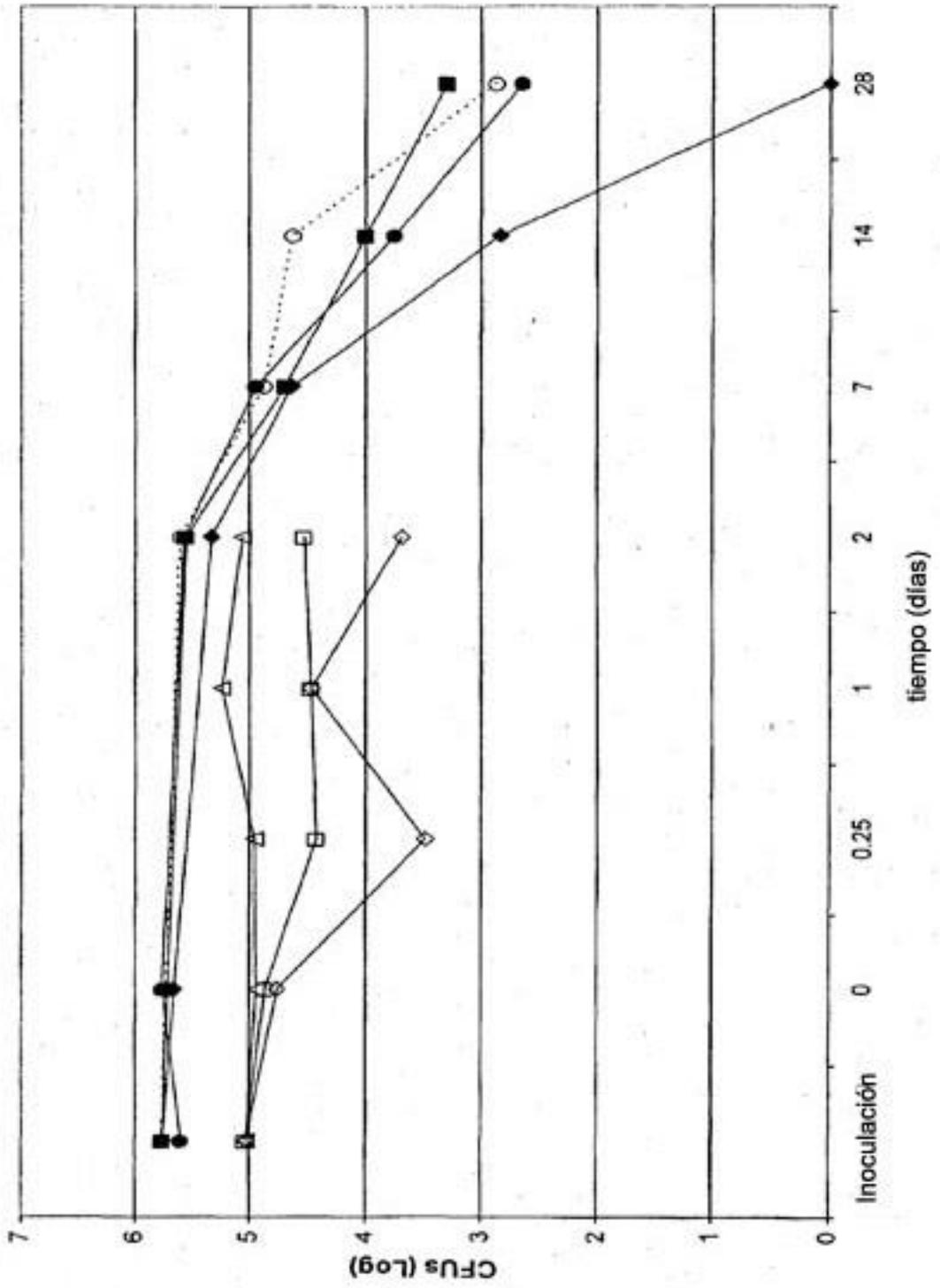


FIGURA 15

