

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 716**

51 Int. Cl.:

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2003** **E 11182697 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016** **EP 2402008**

54 Título: **Formulaciones que contienen amiodarona y sulfoalquil éter ciclodextrina**

30 Prioridad:

04.05.2002 US 139620

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

26.04.2016

73 Titular/es:

CYDEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
11119 North Torrey Pines Road, Suite 200
La Jolla, CA 92037, US

72 Inventor/es:

MOSHER, GEROLD, L.;
JOHNSON, KAREN T. y
GAYED, ATEF A.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 567 716 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

Formulaciones que contienen amiodarona y sulfoalquil éter ciclodextrina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones antiarrítmicas mejoradas, y en particular a una formulación parenteral que contiene amiodarona y una sulfoalquil éter ciclodextrina, y a su uso en el tratamiento de trastornos cardíacos.

Fundamento de la invención

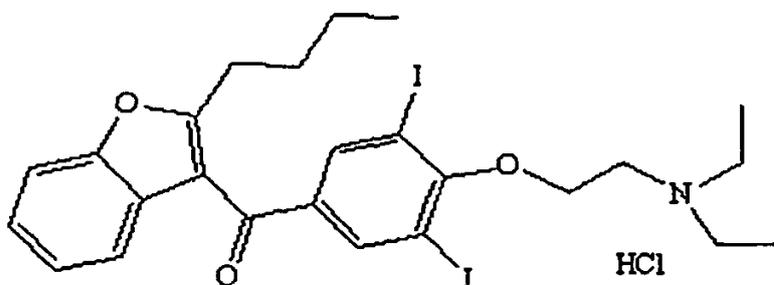
Los fármacos antiarrítmicos se dividen normalmente en cuatro clases de acuerdo con su modo de acción electrofisiológica (Edvardsson, Current Therapeutic Research, Vol. 28. Suplemento No. 1, páginas 113S - 118S (julio 1980); Keefe et al, Drugs, Vol. 22, páginas 363 a 400 (1981); Vaughn-Williams, "Classification of Anti-Arrhythmic Drugs en Symposium of Cardiac Arrhythmias", páginas 449 a 472 (Sandoe et al, (eds.) A. B. Astra, Soederlajje, Sweden (1970)). Los fármacos antiarrítmicos se clasifican de la forma siguiente: Clase I - efecto anestésico local; Clase II - bloqueo beta-receptor; Clase III - prolongación de la duración del potencial de acción; y Clase IV - antagonista del calcio.

Aunque generalmente se considera un fármaco antiarrítmico de Clase III, la amiodarona posee características electrofisiológicas de las cuatro clases de Vaughn-Williams: bloquea los canales del sodio a frecuencias de ritmo rápido (Clase I); ejerce una acción antisimpática no competitiva (Clase II); prolonga la duración del potencial de acción cardíaca (Clase III); y muestra efectos cronotrópicos negativos en tejidos nodulares. La amiodarona posee una eficacia mantenida contra las taquicardiarritmias ventricular y supraventricular. La amiodarona muestra también una acción vasodilatadora, que puede hacer disminuir el esfuerzo cardíaco y en consecuencia reducir el consumo miocárdico de oxígeno, y por ello puede usarse para tratar la hipertensión.

La amiodarona está aprobada para el tratamiento de taquiarritmias ventriculares potencialmente letales. La amiodarona es también útil en el tratamiento de arritmias ventriculares y muchas arritmias supraventriculares que incluyen fibrilación atrial y taquiarritmias re-entrantes que implican rutas accesorias. Dado que la amiodarona muestra unas acusadas variaciones interindividuales en su respuesta, es esencial una estrecha vigilancia del individuo para ajustar la cantidad de fármaco suministrado. Los efectos adversos más importantes que son consecuencia del tratamiento son la hipotensión, asistolia/parada cardíaca/disociación electromecánica (electromechanical dissociation: EMD), choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia, anomalías de la función hepática, VT, y bloqueo AV (prospecto de producto de Wyet-Ayerst CORDARONE® Intravenoso).

Según se ha publicado, la amiodarona muestra características de disposición complejas después de la administración intravenosa de una dosis terapéutica individual. Las concentraciones en suero máximas después de infusiones intravenosas individuales de 5 mg/kg en 15 minutos en sujetos sanos están en el intervalo entre 5 y 41 mg/L. Las concentraciones pico o máximas en el suero después de infusiones de 10 minutos de 150 mg de CORDARON® i. v. en pacientes con fibrilación ventricular (VF) o taquicardia ventricular (VT) hemodinámicamente estable se encuentran en el intervalo entre 7 y 26 mg/L. Debido a la rápida distribución, las concentraciones en suero declinan a valores del 10% del máximo dentro de los 30 a 45 minutos después del final de la infusión.

La amiodarona HCl (hidrocloruro de (2-butyl-3-benzofuranil)[4-[2-(diethylamino)etoxi]-3,5-diiodofenil]metanona $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$) es un polvo cristalino de un color entre blanco y ligeramente amarillo, y es muy poco soluble en agua (0,2 a 0,5 mg/ml). Hay varios valores de pKa publicados para la amiodarona: 5,6 (Andreasen et al., 1981), 7,4 (Canada et al., 1981), y 6,56 (Bonati et al., 1984). La amiodarona lleva una carga positiva a valores de pH por debajo de su pKa. El amiodarona HCl tiene la siguiente estructura química:



Según se ha publicado, la solubilidad del hidrocloruro de amiodarona en agua depende mucho de la temperatura. La solubilidad está en el intervalo entre 0,3 y 0,5 mg/ml a una temperatura de 20° C, hasta aproximadamente 7 mg/ml a 50° C. A aproximadamente 60° C, la solubilidad aumenta a más de 100 mg/ml. A concentraciones de aproximadamente 50 mg/ml, se ha publicado que la amiodarona forma estructuras coloidales de aproximadamente 100 nm de diámetro y micelas que contienen aproximadamente 150 unidades monómeras y que tienen un peso molecular por encima de 100.000.

Debido a su baja solubilidad intrínseca en el agua, la amiodarona es difícil de formular en una formulación parenteral basada en agua que sea suficientemente concentrada y estable y presente en un medio que tiene un pH aceptable fisiológicamente. La formulación de amiodarona comercializada en la actualidad (CORDARONE® Intravenoso; CORDARONE I.V.®) contiene 50 mg/ml de amiodarona HCl, 20,2 mg/mL de alcohol bencílico y 100 mg/mL de polisorbato 80 (TWEEN® 80; un agente tensioactivo no iónico, emulsionante, dispersante y/o estabilizante) en agua. La formulación CORDARONE I.V.® está envasada en recipientes de un solo uso.

Sin embargo, se sabe que el polisorbato 80 y el alcohol bencílico causan efectos secundarios no deseados. Por ejemplo, según se ha publicado, el polisorbato 80, bien sea solo o en combinación con alcohol bencílico, actúa como potente depresor cardíaco y causa hipotensión y cáncer. Además, la administración parenteral de alcohol bencílico, según se ha publicado, ha sido asociada con hemólisis, muerte y otros diversos efectos secundarios.

Aparte de los efectos secundarios no deseados, hay otros problemas adicionales que están asociados con la administración parenteral de un fármaco en un vehículo basado en agente tensioactivo. Por ejemplo, cuando el fármaco se diluye en el torrente sanguíneo, ocurren dos cambios físicos: 1) el pH y la tonicidad de la formulación se aproximan a los de la sangre; y 2) las concentraciones de agente tensioactivo y fármaco disminuyen proporcionalmente entre sí. En ambos casos la composición original de la formulación se altera, y puede resultar una solución físicamente inestable. Específicamente, si el fármaco en esta composición diluida está presente a una concentración que es mayor que su solubilidad, se forma una solución sobresaturada con posibilidades de precipitar (Ward, G. H y S. H. Yalkowsky en *J. Parenter Sci. Technol.* Vol. 47; 4: 161 - 5 (1993)).

Hay varias patentes y publicaciones científicas que describen preparados parenterales de amiodarona que, según se ha publicado, tienen unos efectos secundarios reducidos en comparación con la formulación comercializada en la actualidad. La patente de EE.UU. n° 5.234.949 de Ehrenpreis et al. describe una solución parenteral de amiodarona (25 - 75 mg/ml) en una solución tampón de acetato libre de agente tensioactivo que tiene un pH por debajo de 4 y más preferentemente en el intervalo de 3,5 a 3,8. Ehrenpreis et al. describen que la concentración y la elección del agente de tamponamiento son críticas para la estabilidad física con el fin de reducir la precipitación o la formación de gel. Las soluciones que contienen amiodarona en concentraciones de 15 a 50 mg/ml en tampón de acetato con un pH entre 3,2 y 3,8 no pueden ser diluidas en glucosa – solución salina más allá de 1 mg/ml sin que se formen soluciones muy opalescentes o incluso lechosas.

La patente de EE.UU. n° 6.143.778 de Gautier et al. describe una formulación parenteral que contiene amiodarona, una solución tampón y un agente tensioactivo hidrófilo no iónico. El agente tensioactivo hidrófilo se necesita con el fin de evitar el problema antes mencionado asociado con la dilución de una solución tamponada que contiene hidrócloruro de amiodarona. Según se ha publicado, se han preparado soluciones que contienen 1,5 a 8,0% en peso de amiodarona en presencia de agente tensioactivo. Según se ha publicado, se han preparado soluciones que contienen de 30 a 50 mg de amiodarona/mL de solución a pH 2,4 – 3,8, en presencia de tampones tales como acetato (0,1 – 0,3 M), fosfato (0,1 – 0,15 M), o glicina (0,2 M), en los que la fuerza iónica se mantuvo entre 0,08 y 0,3 M. A fuerzas iónicas más altas, se ha referido la formación de soluciones turbias. Según se ha publicado, el citrato no era adecuado a ninguna concentración. Los agentes tensioactivos adecuados, según se ha publicado, incluían compuestos hidrófilos no iónicos con valores del balance HLB en el intervalo de 13 a 29, y presentes en concentraciones de aproximadamente 0,5 a 2,0%. Algunos de los ejemplos establecidos eran Pluronic®, Cremophors®, Tweens® y Solutols®. Según se ha publicado, la formulación podía diluirse a concentraciones próximas a (~ 0,5 – 0,8 mg/mL) y por debajo (0,1 – 0,15 mg/mL) de la concentración micelar de la amiodarona.

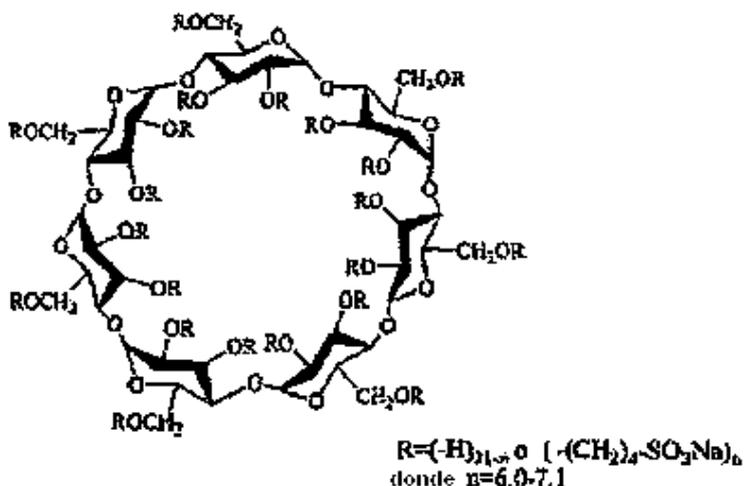
Ravin et al. (*J. Pharm. Sci.* (1975), 64(11), 1830-1833) describen que el ion cloruro suprime la solubilidad de la amiodarona y que el citrato y el tartrato sódicos, en concentraciones muy bajas que oscilan en el intervalo de 0,002 a 0,008 M y a valores del pH de 4,3 a 5,4, hacen aumentar solubilidad de la amiodarona a 4,8 y 6 mg/mL, respectivamente. Sin embargo, a concentraciones más altas, la solubilidad fue reprimida. Bajo las condiciones ensayadas, el acetato en cualquier concentración hizo disminuir la solubilidad de la amiodarona a pH entre 4 y 4,7. Se demostró que la capacidad de preparar soluciones de amiodarona más concentradas depende de la temperatura. A 25° C, 40° C y aproximadamente 60° C, pudieron alcanzarse concentraciones de amiodarona de 0,35 mg/mL, 0,95 mg/mL y > 13 mg/mL, respectivamente. La solución calentada a 60° C pudo ser enfriada a 25° C sin tener lugar precipitación; sin embargo, no pudo ser diluida por debajo de la concentración micelar crítica sin producirse precipitación.

Ravin et al. (*J. Pharm. Sci.* (1969), 58(10), 1242 - 45) refieren que el cloruro de cetildimetil-bencilamonio, el lauril sulfato sódico y el tween 80 hacían aumentar la solubilidad de la amiodarona a concentraciones de agente tensioactivo de hasta el 0,02% en peso.

Las ciclodextrinas y sus derivados se usan mucho en formulaciones líquidas para potenciar la solubilidad en agua de compuestos hidrófobos. Las ciclodextrinas son carbohidratos cíclicos derivados del almidón. Las ciclodextrinas no modificadas difieren en el número de unidades de glucopiranosas reunidas en la estructura cilíndrica. Las ciclodextrinas originales contienen 6, 7 o 8 unidades de glucopiranosas y se denominan α -, β - y γ -ciclodextrina, respectivamente. Cada subunidad de ciclodextrina tiene grupos hidroxilo secundarios en las posiciones 2 y 3, y un grupo hidroxilo primario en la posición 6. Las ciclodextrinas pueden ser representadas como conos truncados huecos, con superficies exteriores hidrófilas y cavidades interiores hidrófobas. En soluciones acuosas, estas cavidades hidrófobas proporcionan un refugio para los compuestos orgánicos hidrófobos, que pueden adaptar la totalidad o parte de su es-

estructura en estas cavidades. Este proceso, conocido como complejación por inclusión, puede tener como resultado el aumento de la solubilidad aparente en agua y de la estabilidad para el fármaco complejado. El complejo se estabiliza mediante interacciones hidrófobas y no implica la formación de ningún enlace covalente.

- 5 La modificación química de las ciclodextrinas originales (normalmente en los restos hidroxilo) ha tenido por resultado derivados con una seguridad a veces mejorada, conservando o mejorando al mismo tiempo la capacidad de complejación de la ciclodextrina. De las numerosas ciclodextrinas derivatizadas preparadas hasta la fecha, solamente dos parecen ser comercialmente viables: los derivados 2-hidroxipropilo (HP-β-CD o HPCD), moléculas neutras que están siendo desarrolladas comercialmente por Janssen y otros, y los derivados sulfoalquil éter (SAE-β-CD o SAE-CD), que son desarrollados por CyDex, Inc.
- 10 Las SAE-CDs son una clase de ciclodextrinas cargadas negativamente, que varían en la naturaleza del espaciador de alquilo, la forma salina, el grado de sustitución y la ciclodextrina original de partida. La sal de sodio del derivado sulfobutil éter de la beta-ciclodextrina, con un promedio de aproximadamente 7 sustituyentes por molécula de ciclodextrina (SBE7-β-CD), está siendo comercializada por CyDex, Inc. (Kansas) como CAPTISOL® ciclodextrina.



- 15 Sulfobutil éter – β-ciclodextrina (Captisol®)

El sustituyente aniónico de sulfobutil éter mejora drásticamente la solubilidad en agua de la ciclodextrina original. La complejación de fármacos reversible, no covalente, con la CAPTISOL® ciclodextrina, permite generalmente el aumento de la solubilidad y de la estabilidad de fármacos en soluciones acuosas.

- 20 Se ha publicado que el aumento relativo de la solubilidad de un fármaco escasamente soluble en presencia de una SAE-CD es producto de la constante de unión y la concentración molar de SAE-CD presente (Stella et al. en la patente de EE.UU. n° 6.046.177 y n° 5.874.418). Los compuestos muestran normalmente una curva de unión de tipo AL convencional ('A' Lineal) (Higuchi, T. y Connors, K. A. en "Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation Vol. 4" (Reilly, Charles N. Ed., John Wiley & Sons., 1965, págs. 117 - 212)) cuando se unen a una SAE-CD. En un perfil de tipo AL típico, la solubilidad total del fármaco (eje y) en agua aumenta linealmente con el aumento de la concentración de ciclodextrina presente (eje x). Los datos normalmente se ajustan a una línea recta y raras veces se desvían de esta relación, a menos que el compuesto en particular (fármaco) que se solubiliza posea una relación de unión inesperada con la SAE-CD. La intersección con "y" de una línea de mejor ajuste a través de los datos es igual a la solubilidad intrínseca teórica del fármaco en agua.

- 30 Las ecuaciones 1 y 2 describen de un modo general el equilibrio de unión dinámico y reversible, en el que la cantidad de fármaco, por ejemplo, en la forma complejada es una función de las concentraciones del fármaco y de ciclodextrina, y "y" la constante de equilibrio o de unión, $K_{1:1}$.



$$K_{1:1} = \frac{[\text{Complejo}]}{[\text{Fármaco}][\text{Ciclodextrina}]} \quad \text{Ecuación 2}$$

- 35 La ciclodextrina CAPTISOL® es relativamente nueva y su uso combinado con amiodarona para administración parenteral no ha sido evaluado.

- La patente de EE. UU. n° 6.267.985 de Chen et al. describe un método para mejorar la solubilización de triglicéridos y para mejorar el suministro de agentes terapéuticos. Las formulaciones descritas comprenden una combinación de dos agentes tensioactivos, un triglicérido y un agente terapéutico que es capaz de solubilizarse en el triglicérido, el vehículo, o ambos, triglicérido y vehículo. Dicha patente n° 6.267.985 sugiere el uso de amiodarona y de un agente solubilizante opcional, tal como una ciclodextrina, que puede incluir derivados de ciclodextrina tales como hidroxipropil ciclodextrina (HPCD), sulfobutil éter ciclodextrina y un conjugado de sulfobutil éter ciclodextrina. La HPCD es la ciclodextrina preferida.
- La patente de EE. UU. n° 6.294.192 de Patel et al. describe composiciones farmacéuticas orales libres de triglicéridos, capaces de solubilizar cantidades terapéuticamente efectivas de agentes terapéuticos hidrófobos. Las formulaciones descritas incluyen una combinación de un agente tensioactivo hidrófilo y un agente tensioactivo hidrófobo. Dicha patente n° 6.294.192 sugiere el uso de amiodarona y de un agente solubilizante opcional, tal como una ciclodextrina, que puede incluir derivados de ciclodextrina tales como HPCD y sulfobutil éter ciclodextrina. La HPCD es la ciclodextrina preferida.
- La solicitud de patente de los EE.UU. serie n° 20020012680, de Patel et al., describe composiciones farmacéuticas libres de triglicéridos que comprenden un agente terapéutico hidrófobo y un vehículo que comprende al menos un agente tensioactivo hidrófilo y al menos un agente tensioactivo hidrófobo. La solicitud reivindica pero no enseña el uso de amiodarona como agente terapéutico hidrófobo adecuado. La formulación reivindicada puede comprender además un solubilizante, que puede ser una sulfobutil éter ciclodextrina.
- Las patentes de EE.UU. n° 5.874.418 y n° 6.046.177 de Stella et al. describen formulaciones y composiciones farmacéuticas sólidas que contienen sulfoalquil éter ciclodextrina, y métodos para su preparación para el suministro mantenido, retardado o controlado de agentes terapéuticos. Las patentes describen formulaciones que contienen una mezcla física de una sulfoalquil éter ciclodextrina y un agente terapéutico, y opcionalmente al menos un agente modificador de la velocidad de liberación. Ambas patentes enseñan que el aumento relativo en la solubilidad de un fármaco escasamente soluble en presencia de sulfoalquil éter ciclodextrinas (SAE-CDs) es un producto de la constante de unión y la concentración molar de la SAE-CD presente. En otras palabras, Stella et al. describen que la unión de una SBE-CD a un fármaco está gobernada por la fórmula expuesta anteriormente. La amiodarona está en las listas como uno del gran número de fármacos que pueden usarse.
- Las patentes de EE.UU. n° 5.134.127 y n° 5.376.645 de Stella et al. describen formulaciones parenterales que contienen una SAE-CD y un fármaco. La amiodarona no está incluida en la lista de fármacos que pueden usarse.
- La publicación internacional n° WO91/13100 de Coates et al. describe formulaciones líquidas que contienen amiodarona y 6^A-amino-6^A-desoxi-N-(3-carboxipropil)-β-ciclodextrina (β-CDNSc) para inyección i. v. En un estudio *in vivo* con perros, se administraron a los sujetos, por vía intravenosa, soluciones que contienen 5 mg/kg de amiodarona con o sin β-CDNSc. Los valores de AUC (área bajo la curva) (0 - 24) y de C_{max} aumentaron después de la administración de la formulación que contiene ciclodextrina, aunque no se encontraron cambios importantes en el valor de la AUC (0 - infinito) ni del periodo de semieliminación (o vida mitad). La β-CDNSc, según se ha publicado, eliminó los efectos secundarios comunes observados después de la inyección intravenosa de amiodarona. Los datos referentes a la vida mitad de la amiodarona fueron muy variables (17,646 h ± 14,04 h (testigo) y 36,264 h ± 32,332 h).
- La publicación internacional n° 91/04026 de Palmer et al. describe formulaciones líquidas que contienen amiodarona con α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, λ-ciclodextrina, δ-ciclodextrina, dimetil-β-ciclodextrina, o amino-ciclodextrina. Se realizó un estudio *in vivo* con cerdos, en el que se administró a los cerdos oralmente la amiodarona y la amino-ciclodextrina.
- La seguridad de las ciclodextrinas se compara frecuentemente mediante estudios de hemólisis *in vitro*. Como se representa en la FIG. 1 (Thompson, D. O., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* (1997), 14 (1), 1 - 104), el comportamiento hemolítico de la ciclodextrina CAPTISOL® se compara con el de la β-ciclodextrina original, los derivados hidroxipropilo disponibles comercialmente, ENCAPSIN™ (grado de sustitución ~ 4; HP4-β-CD) y MOLECUSOL™ (grado de sustitución ~ 8; HP8-β-CD), y otros dos derivados sulfobutil éter, SBE1-β-CD y SBE4-β-CD. A diferencia de otros derivados de ciclodextrina, los derivados SAE-CD, en particular los derivados tales como CAPTISOL® ciclodextrina (grado de sustitución ~ 7; SBE7-β-CD) y SBE4-β-CD (grado de sustitución ~ 4), no muestran esencialmente ningún comportamiento hemolítico en las concentraciones usadas típicamente para solubilizar formulaciones farmacéuticas. Estas SAE-CDs muestran un potencial de daños a la membrana sustancialmente más bajo que los derivados hidroxipropilo disponibles comercialmente.
- También se han preparado derivados sulfatados de ciclodextrina y se ha evaluado su efecto sobre el tiempo de coagulación sanguínea. Se encontró que las ciclodextrinas sulfatadas interfieren significativamente con el tiempo de coagulación de la sangre, especialmente si se comparan con las sulfoalquil éter ciclodextrinas (Thompson, D. O., *Critical Reviews in Therapeutic Drugs Carrier Systems*, (1997), 14 (1), 1 - 104).
- Se han preparado ciclodextrinas metiladas y se ha evaluado su efecto hemolítico sobre los eritrocitos humanos. Se ha encontrado que estas ciclodextrinas causan una hemólisis entre moderada y grave (Jodal et al., *Proc. 4th Int. Symp. Cyclodextrins*, (1988), 421 - 425; Yoshida et al., *Int. J. Pharm.*, (1988), 46 (3), 217 - 222).

En virtud de sus grupos funcionales respectivos, las ciclodextrinas derivatizadas pueden diferir en términos de su estado de ionización cuando están presentes en soluciones a distintos valores de pH. El grupo funcional de las carboxi- β -ciclodextrinas, (p. ej. succinil- β -ciclodextrina, 6^A-amino-6^A-desoxi-N-(3-carboxipropil)- β -ciclodextrina) tiene típicamente un pKa de aproximadamente 3 a 5. Así pues, las carboxiciclodextrinas están cargadas típicamente en soluciones a pH 3,5 - 14. A medida que el pH desciende por debajo del valor de pKa de los grupos funcionales de la carboxi- β -ciclodextrina, disminuye la carga negativa global de la ciclodextrina. El estado de ionización para las ciclodextrinas neutras, tales como la HPCD, no cambia en el intervalo de pH de interés farmacéutico. Sin embargo, la sulfoalquil éter ciclodextrina (SAE-CD), a diferencia de la mayor parte de las ciclodextrinas, tiene un valor de pKa inferior a uno, lo que significa que, en solución, la SAE-CD se mantiene totalmente ionizada en todo el intervalo de pH utilizable para las formulación de fármacos (pH 1 - 14). Aunque no se dispone de bibliografía relacionada con el cambio de ionización frente al pH de la solución para la ciclodextrina derivatizada con sulfato, se supone que las ciclodextrinas derivatizadas con sulfato están también totalmente ionizadas en el intervalo de pH de 1 - 14.

Lo descrito anteriormente no describe si la amiodarona está en estado ionizado cuando es administrada o si su vehículo ciclodextrina se ioniza en la administración.

Por consiguiente, de las diferentes ciclodextrinas mencionadas anteriormente, sólo las sulfoalquil éter ciclodextrinas y las hidroxipropil ciclodextrinas han demostrado suficiente seguridad para ser adecuadas para administración parenteral.

El documento WO-A-91/04026 describe una formulación que comprende amiodarona y α -, β - y γ -ciclodextrinas sustituidas o no sustituidas. Las ciclodextrinas pueden tener al menos una sustitución en la que un hidroxilo C₂, C₃ o C₆ está sustituido, por ejemplo, con sulfonato (SO₃⁻).

Ninguna de las técnicas conocidas ha podido superar los inconvenientes inherentes en la actual formulación de CORDARONE®, y sigue existiendo la necesidad de formulaciones parenterales de amiodarona mejoradas. Existe la necesidad de formulaciones mejoradas que sean fácilmente diluibles a partir de una solución concentrada manteniendo al mismo tiempo la transparencia, que puedan ser administradas a un pH aceptable o relevante fisiológicamente, mantenerse químicamente estables bajo una diversidad de condiciones de almacenamiento, que sean más fáciles de manejar y administrar, y que reduzcan la gravedad de los efectos secundarios o su aparición, tales como hipotensión, bradicardia, hemólisis y flebitis, de las formulaciones de amiodarona actualmente comercializadas. Adicionalmente, se necesita una formulación parenteral mejorada que elimine los efectos secundarios asociados con un agente tensioactivo o un disolvente orgánico. Ninguno de los de la técnica describe o sugiere la invención como se reivindica en el presente texto.

Sumario de la invención

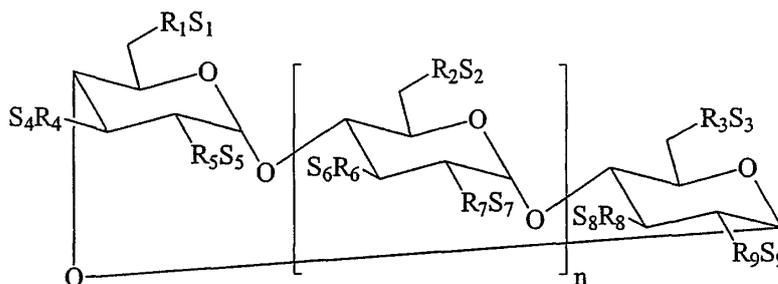
La presente invención trata de superar alguna o todas las desventajas inherentes en otras formulaciones conocidas. La invención proporciona una formulación parenteral de amiodarona basada en sulfoalquil éter ciclodextrina (SAE-CD). La invención proporciona una formulación comercialmente viable que puede ser preparada y almacenada en líquidos acuosos a un amplio margen de valores del pH y concentraciones de amiodarona aceptable fisiológicamente, sin una precipitación significativa de la amiodarona *in vitro*. La formulación es farmacéuticamente estable con una amplia gama de soluciones tampón, salinas o de Ringer con lactato. La formulación tiene también una mayor tensión superficial que la formulación comercializada en la actualidad y por tanto permite una dosificación más segura cuando se administra en equipos de infusión con cuentagotas.

La formulación que contiene SAE-CD y amiodarona tiene una concentración de amiodarona y una estabilidad suficientemente alta para ser usada como producto comercial. La formulación puede ser preparada en forma de una solución acuosa clara que es esterilizable mediante filtración esterilizante (por ejemplo, filtros de un tamaño de poro menor que o igual a 0,22 μ m) y otros métodos convencionales. La formulación líquida es estable bajo una diversidad de condiciones de almacenamiento y puede también ser convertida en un sólido reconstituible. La formulación puede ser administrada por inyección a un intervalo de pH aceptable fisiológicamente. Dependiendo del pH del medio, la SAE-CD puede estar presente en cantidades menores que las estequiométricas, en cantidades estequiométricas o en cantidades mayores que las estequiométricas, con respecto a la cantidad de amiodarona presente, y aún proporcionan una solución clara. Por ejemplo, a un pH de la solución bajo, es decir, a un pH que se aproxima o que es inferior al pKa de la amiodarona, y concentraciones bajas de amiodarona y SAE-CD, pueden usarse cantidades menores que las estequiométricas de SAE-CD, y puede potenciarse la solubilidad de la amiodarona predominantemente por unión iónica no covalente. A valores del pH de la solución bajos y altos, esto es, pH mayor que el pKa de la amiodarona, y concentraciones más altas de amiodarona y SAE-CD, pueden usarse cantidades mayores que las estequiométricas de SAE-CD y pueden potenciar la solubilidad de la amiodarona tanto por unión iónica no covalente como por complejación a través de la formación de complejos de inclusión.

Un aspecto de la invención proporciona una formulación líquida clara que comprende al menos una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antiarrítmico, tal como amiodarona, y una sulfoalquil éter ciclodextrina presente en una cantidad suficiente para proporcionar una solución clara y evitar la precipitación cuando se diluye con una composición de excipiente líquido aceptable farmacéuticamente. La formulación puede ser proporcionada como una solución madre, que se diluye con una composición de vehículo líquido tal como solución salina, plasma, o solución

de Ringer con lactato, antes de la administración a un sujeto. Alternativamente, la formulación puede ser proporcionada en dilución con un vehículo líquido acuoso aceptable farmacéuticamente, las presentes formulaciones no precipitarán o formarán menos precipitado que una formulación correspondiente que no contiene la SAE-CD. La presente formulación no requiere un agente tensioactivo para hacer que la formulación sea adecuada para dilución.

- 5 En particular, la presente invención proporciona una formulación líquida clara que comprende amiodarona SAE-CD y un vehículo líquido acuoso, en donde la relación molar de SAE-CD a amiodarona es menor o igual que $1,09 \pm 0,01$ y mayor o igual que 0,3; el pH de la formulación líquida se aproxima o es inferior al pKa de la amiodarona, en donde la SAE-CD es un compuesto o una mezcla de compuestos de Fórmula 1.



Fórmula 1

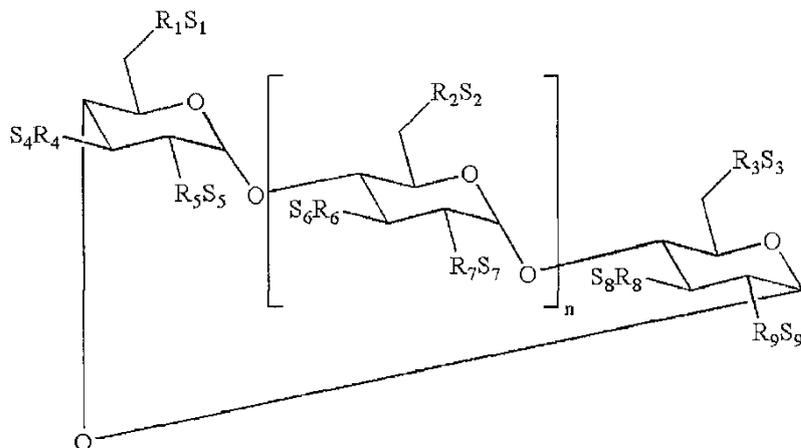
- 10 en la que: n es 5 o 6;
- $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ y R_9 son cada uno de ellos independientemente $-O-$ o un grupo $-O-$ (alquileo $C_2 - C_6$) $-SO_3-$, en donde al menos uno de los grupos R_1 y R_2 es independientemente un grupo $-O-$ (alquileo $C_2 - C_6$) $-SO_3-$; y
- 15 $S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6, S_7, S_8$ y S_9 son cada uno de ellos independientemente un catión aceptable farmacéuticamente.

20 Las realizaciones de la invención incluyen aquellas en las que la formulación líquida es diluible con un vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable caliente, un líquido acuoso que comprende SAE-CD o un líquido acuoso que comprende un agente solubilizante, jabón, detergente, agente tensioactivo, o un agente que mejora la complejación para formar una formulación líquida diluida clara.

Otro aspecto de la invención proporciona un método de preparación de una formulación líquida clara, cuyo método comprende las etapas de:

- 25 a. proporcionar amiodarona, SAE-CD y un vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla, en donde la relación molar de SAE-CD a la amiodarona es menor que $1,09 \pm 0,01$ y mayor que o igual a 0,3;
- b. calentar el vehículo líquido y / o la formulación líquida a una temperatura de al menos $45^\circ C$, formando de este modo la formulación líquida clara; en donde SAE-CD es un compuesto o mezcla de compuestos de la Fórmula 1

Formula 1



en la que: n es 5 o 6;

5

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno de ellos independientemente -O- o un grupo -O- (alquileo C₂ - C₆)-SO₃⁻, en donde al menos uno de los grupos R₁ y R₂ es independientemente un grupo -O- (alquileo C₂ - C₆)-SO₃⁻; y

S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ y S₉ son cada uno de ellos independientemente un catión aceptable farmacéuticamente.

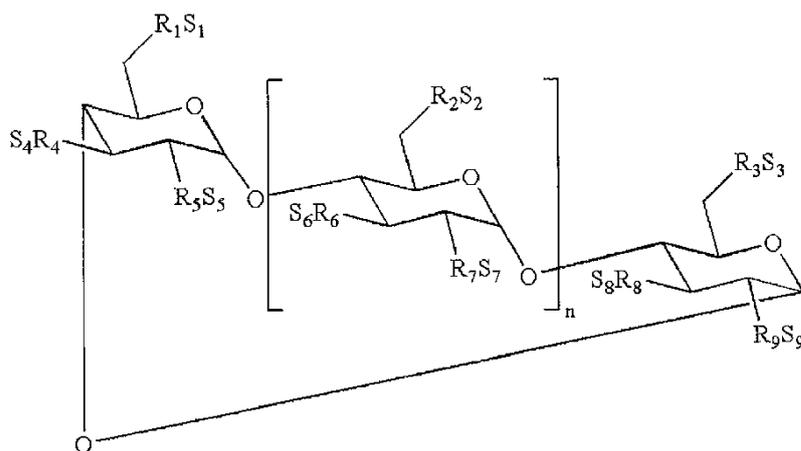
10

Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la formulación líquida clara como se define aquí.

Otro aspecto de la invención proporciona una formulación líquida clara que comprende amiodarona, SAE-CD y un vehículo líquido acuoso, en el que la relación molar de SAE-CD a la amiodarona es menor que o igual a 1,09 ± 0,01 y mayor que o igual a 0,3; el pH de la formulación líquida se aproxima o es menor que el pKa de amiodarona, en la que SAE-CD es un compuesto o mezcla de compuestos de la Fórmula 1

15

Formula 1



en la que: n es 5 o 6;

20

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno de ellos independientemente -O- o un grupo -O- (alquileo C₂ - C₆)-SO₃⁻, en donde al menos uno de los grupos R₁ y R₂ es independientemente un grupo -O- (alquileo C₂ - C₆)-SO₃⁻; y

S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ y S₉ son cada uno de ellos independientemente un catión aceptable farmacéuticamente,

para uso en el tratamiento de trastornos cardíacos.

Otras características, ventajas y realizaciones de la invención se harán evidentes para los expertos en la técnica por la descripción que sigue y los ejemplos anexos.

Breve descripción de las figuras

5 Los dibujos que siguen son parte de la presente memoria, y se incluyen para demostrar mejor ciertos aspectos de la invención. La invención puede entenderse mejor por referencia a uno o más de estos dibujos, en combinación con la descripción detallada de las realizaciones específicas presentadas en el presente texto.

La FIG. 1 representa una gráfica de la técnica anterior comparando la actividad hemolítica de distintas ciclodextrinas.

10 La FIG. 2 representa los datos obtenidos de un estudio de solubilidad de fase a temperatura ambiente realizado con hidrocloreuro de amiodarona y SBE7- β -CD en agua ajustada a pH 4,5 (\blacklozenge), en tampón de citrato 0,5 M a pH 4,5 (\blacktriangle).

La FIG. 3 representa los datos obtenidos de un estudio de solubilidad de fase a temperatura ambiente realizado con hidrocloreuro de amiodarona y SBE7- β -CD en agua ajustada a pH 4,5 (\blacklozenge), 7,0 (\blacksquare) y 8,0 (\blacktriangle).

15 La FIG. 4 representa los datos obtenidos de un estudio de solubilidad de fase a temperatura ambiente realizado con hidrocloreuro de amiodarona y las ciclodextrinas SBE7- β -CD (\blacklozenge), HP4- β -CD (\square) y HP8- β -CD (\triangle) en agua ajustada a pH 4,5.

La FIG. 5 representa los datos obtenidos de un estudio de solubilidad de fase a temperatura ambiente realizado con hidrocloreuro de amiodarona y las ciclodextrinas SBE7- β -CD (\blacksquare), HP4- β -CD (\square) y HP8- β -CD (\triangle) en agua ajustada a pH 8,0.

20 La FIG. 6 representa los datos obtenidos de un estudio de solubilidad de fase a temperatura ambiente realizado con hidrocloreuro amiodarona y las ciclodextrinas SBE7- β -CD (\blacktriangle), (\blacksquare), HP4- β -CD (\square) y HP8- β -CD (\triangle) en agua ajustada a pH 8,0.

25 La FIG. 7 representa los datos obtenidos de un estudio de la tensión superficial a temperatura ambiente realizado con SBE7- β -CD (pH 4.5 (\blacklozenge) y pH 6.0 (\blacksquare)) y la formulación de amiodarona HCl comercializada (\triangle) a pH 3,9. Se usó 5% de dextrosa en agua para las diluciones de las formulaciones madre.

La FIG. 8 representa los datos obtenidos de un estudio de la tonicidad a temperatura ambiente realizado con SBE7- β -CD (pH 4.5 (\blacklozenge) y pH 6.0 (\square)) y la formulación de amiodarona HCl comercializada (\triangle), a pH 3,9. Se usó dextrosa al 5% en agua para las diluciones de las formulaciones madre.

30 La FIG. 9 representa composiciones para varias soluciones que contienen amiodarona HCl y SBE7- β -CD. Los símbolos rellenos representan soluciones preparadas a temperatura ambiente y los símbolos vacíos representan soluciones preparadas a temperaturas mayores de 50° C y después enfriadas. La línea indica una división aproximada entre las soluciones que son diluibles y las soluciones que no lo son.

Descripción detallada de la invención

35 Una formulación de acuerdo con la invención que comprende amiodarona y una sulfoalquil éter ciclodextrina supera algunas o todas las desventajas conocidas presentes en las formulaciones de amiodarona de la técnica anterior. La presente formulación excluye de un modo general los perjudiciales excipientes que se encuentran en las formulaciones de amiodarona comercializadas. Además, la presente formulación tiene una mayor tensión superficial si se compara con la formulación de CORDARONE®. La presente formulación es también diluible en un amplio margen de valores del pH sin que tenga lugar la formación de precipitado.

40 Como se usa en el presente texto, el término amiodarona incluye todas las formas neutras y salinas de la misma. La N-desetilamiodarona (DEA) es el principal metabolito activo de la amiodarona en las personas. El término amiodarona incluye también DEA y todas sus formas neutras y salinas.

45 Como se usa en el presente texto, la expresión agente ionizable con ácido se adopta con el significado de cualquier compuesto que se ioniza en presencia de un ácido. Un agente ionizable con ácido comprende al menos un grupo funcional ionizable con ácido que se ioniza cuando se expone a un ácido o cuando se pone en medio ácido. Los grupos funcionales ionizables con ácido incluyen una amina primaria, una amina secundaria, una amina terciaria, una amina cuaternaria, una amina aromática, una amina insaturada, un tiol primario, un tiol secundario, un sulfonio, un hidroxilo, un enol y otros conocidos por los profesionales con experiencia normal en la técnica química.

50 Como se usa en el presente texto, la expresión enlace iónico no covalente se refiere a un enlace formado entre una especie aniónica y una especie catiónica. El enlace es no covalente de forma que, juntas, las dos especies forman una sal o un par iónico. La SAE-CD proporciona la especie aniónica del par iónico y el agente ionizable con ácido proporciona la especie catiónica del par iónico. Como la SAE-CD es multi-valente, una SAE-CD puede formar un par iónico con uno o más agentes ionizables con ácido.

El grado en el que un agente ionizable con ácido se une mediante un enlace iónico no covalente frente a la formación de complejación por inclusión puede ser determinado espectrofotométricamente usando métodos tales como ^1H NMR, ^{13}C NMR, o dicroísmo circular (CD), por ejemplo, y por análisis de los datos de solubilidad de fase para el agente ionizable con ácido y SAE-CD. El profesional con una experiencia normal en la técnica podrá usar estos métodos convencionales para estimar la cantidad de cada tipo de unión que está ocurriendo en solución para determinar si la unión entre las especies está ocurriendo predominantemente por unión iónica no covalente o por formación de complejo de inclusión. Un agente ionizable con ácido que se une a SAE-CD por ambos medios mostrará generalmente una curva de solubilidad de fase bifásica. Bajo condiciones en las que el enlace iónico no covalente predomina sobre la formación del complejo de inclusión, la cantidad de formación de complejo de inclusión, medida mediante NMR o CD, será reducida incluso aunque los datos de solubilidad de fase indiquen una unión significativa entre las especies bajo esas condiciones; además, la solubilidad intrínseca del agente ionizable con ácido, como se determina a partir de los datos de solubilidad de fase, será generalmente más alta que la esperada bajo esas condiciones.

Como se usa en el presente texto, la expresión sólido reconstituible se adopta para indicar un sólido capaz de disolverse en un medio líquido acuoso para formar un líquido reconstituido, en el que después de la disolución el medio líquido es visiblemente clara. Una formulación farmacéutica reconstituible de acuerdo con la presente invención comprende un agente antiarrítmico, una SAE-CD y, opcionalmente, al menos otro excipiente farmacéutico. Un sólido reconstituible puede ser preparado por eliminación del medio líquido de una solución líquida acuosa que comprende una mezcla de una SAE-CD sólida y un sólido que contiene agente antiarrítmico que comprende un agente antiarrítmico y, opcionalmente, al menos otro excipiente farmacéutico sólido, de forma que una porción mayoritaria del antiarrítmico no está complejada con la SAE-CD antes de la reconstitución. Alternativamente, la composición puede comprender una mezcla sólida de una SAE-CD y un agente antiarrítmico, en donde una porción mayoritaria del agente antiarrítmico es complejada con la SAE-CD antes de la reconstitución. Un sólido reconstituible comprenderá generalmente menos del 8% en peso de agua. La formulación sólida reconstituible proporciona una estabilidad química de la amiodarona equivalente o mejorada en comparación con la formulación de Cordarone® comercializada. Esta composición se reconstituye con una solución basada en agua para formar una formulación líquida que contiene el agente antiarrítmico y otros agentes que se administra por inyección o infusión a un sujeto. La formulación líquida usada en la preparación de una formulación reconstituible puede prepararse como se describe en el presente texto para las formulaciones líquidas diluidas o concentradas. También puede prepararse para que contenga una SAE-CD y el agente antiarrítmico a concentraciones mayores que las usadas típicamente en la formulación líquida de la invención, manteniendo al mismo tiempo la misma relación molar de SAE-CD a agente de amiodarona. Puede hacerse un sólido reconstituible que forme una formulación líquida reconstituida que sea o no sea diluible después de que el sólido ha sido reconstituido con una cantidad predeterminada de un líquido acuoso y a una temperatura predeterminada. Una formulación líquida reconstituida que no es diluible con agua puede hacerse añadiendo una cantidad suficiente de un líquido acuoso a un sólido reconstituible que tiene una relación molar de SAE-CD a amiodarona inferior a aproximadamente 1,09, mientras se calienta. Una formulación líquida reconstituida que es diluible puede hacerse disolviendo en agua un sólido reconstituible que comprende una mezcla de SAE-CD y amiodarona que tiene una relación molar mayor que o igual a aproximadamente $1,1 \pm 0,01$. Los solicitantes señalan que cualquier composición de acuerdo con la invención puede ser disuelta o diluida con otro líquido que contiene SAE-CD.

La composición reconstituible se prepara de acuerdo con cualquiera de los procedimientos que siguen. Primeramente se prepara una formulación líquida de la invención, después se forma un sólido mediante liofilización (secado por congelación), secado por pulverización, secado por congelación-pulverización, secado bajo vacío, precipitación antisolvente, varios procedimientos que utilizan fluidos supercríticos o casi supercríticos, u otros métodos conocidos por los profesionales con una experiencia normal en la técnica para preparar un polvo o un sólido adecuado para reconstitución.

Un sólido reconstituible puede ser un polvo, un sólido vítreo, un sólido poroso, o un material en partículas. El sólido reconstituible puede ser cristalino o amorfo.

Como se usa en relación con una composición o formulación que contiene SAE-CD de acuerdo con la invención, el término diluible se refiere a una formulación líquida que contiene SAE-CD y un agente activo, tal como amiodarona por ejemplo, en donde la formulación puede diluirse más (con agua o dextrosa (5%) en agua a temperatura ambiente, p. ej., temperatura ambiente tal como una temperatura de aproximadamente 20° a 28° C) sin que se produzca precipitación, es decir, si ocurre la precipitación es menor que o igual a aproximadamente 3% en peso (en otras palabras, la precipitación es insignificante) del agente activo manteniendo al mismo tiempo una solución clara cuando se diluye a una concentración de amiodarona de aproximadamente 1,5 mg/mL. Un líquido diluible que contiene SAE-CD y agente activo puede ser diluido con otra solución que no contiene SAE-CD, y la solución diluida resultante tendrá una menor concentración de agente activo sin afectar significativamente a la precipitación del agente activo. En consecuencia, una solución que contiene SAE-CD y agente activo que no es diluible de acuerdo con la invención formará una importante cantidad (> 3% en peso de agente activo) de precipitado cuando se diluye con otra solución.

Ha de observarse que una solución que no es diluible con agua a temperatura ambiente puede hacerse diluible con una solución que contiene SAE-CD siempre y cuando la relación molar final de amiodarona a SAE-CD en la solución diluida esté dentro del intervalo requerido como se describe en el presente texto. El Ejemplo 15 detalla un procedi-

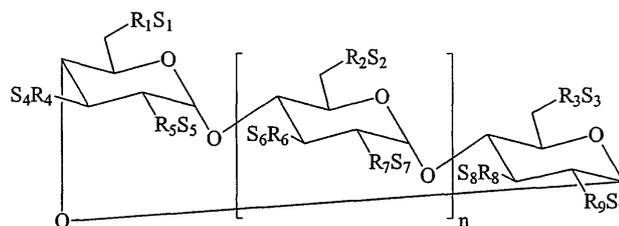
miento en el que 23 microlitros de una solución (pH 3,5 a 25° C con tampón de citrato ~25 mM que contiene SAE-CD (23% p/v) e hidrocloreto de amiodarona (68,2 mg/mL) y que tiene una relación molar de SAE-CD a amiodarona de 1,02, se diluye con 977 microlitros de otra solución (dextrosa al 5% en agua a 25° C) que contiene SAE-CD (0,037 mM). La solución diluida tiene una relación de SAE-CD a amiodarona de 1,19 y es clara. La invención por tanto proporciona un método de hacer diluible una solución que contiene amiodarona que anteriormente no era diluible (como se define en el presente texto), que comprende la etapa de dilución de la solución anteriormente no diluible con una segunda solución que contiene SAE-CD, de forma que la relación molar de SAE-CD a amiodarona en la solución diluida es $\geq 1,1 \pm 0,01$.

La temperatura tendrá un efecto sobre la diluibilidad de una solución. En general, la determinación de si una solución es diluible o no se hace a aproximadamente 25° C o temperatura ambiente, p. ej. de 20° a 28° C. Una solución que no es diluible a aproximadamente 25° C puede hacerse diluible con agua a temperatura ambiente por dilución a una temperatura elevada, tal como > 30° C, > 40° C, > 50° C o más alta. Esta dilución en caliente puede hacerse diluyendo la primera solución a 25° C con una solución calentada, o mezclando y calentando dos soluciones que están inicialmente a temperatura ambiente. Alternativamente, las dos soluciones pueden ser calentadas por separado y después mezcladas.

La diluibilidad de una solución que contiene SAE-CD y amiodarona a temperatura ambiente es particularmente importante en las instalaciones clínicas en donde las soluciones no son calentadas típicamente antes de mezclarlas. En consecuencia, la presente invención proporciona soluciones de amiodarona que pueden ser diluidas a temperatura ambiente sin necesidad de un agente tensioactivo, disolvente orgánico, jabón, detergente u otro de tales compuestos.

Como se usa en el presente texto, un vehículo líquido aceptable farmacéuticamente es cualquier medio acuoso usado en la ciencia farmacéutica para la dilución o la disolución de formulaciones parenterales.

La formulación de la invención comprende amiodarona y una sulfoalquil éter ciclodextrina de fórmula 1:



Fórmula 1

en la que:

n es 5 o 6;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno de ellos independientemente -O- o un grupo -O-(alquileo C₂ - C₆)-SO₃⁻, en donde al menos uno de los grupos R₁ y R₂ es independientemente un grupo -O-(alquileo C₂ - C₆)-SO₃⁻, preferentemente un grupo -O-(CH₂)_mSO₃⁻, en el que m es 2 a 6, preferentemente 2 a 4 (p. ej. -OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ o -OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻); y

S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ y S₉ son cada uno de ellos independientemente un catión aceptable farmacéuticamente que incluye, por ejemplo, H⁺, metales alcalinos (p. ej. Li⁺, Na⁺, K⁺), metales alcalinotérreos (p. ej. Ca⁺², Mg⁺²), iones amonio y cationes amina tales como los cationes alquilaminas (C₁ - C₆), piperidina, piperazina, alcanolamina (C₁ - C₆) y cicloalcanolamina (C₄ - C₈).

La SAE-CD usada en la formulación líquida o sólida se describe en las patentes de EE.UU. n° 5.376.645 y n° 5.134.127 de Stella et al. El proceso de preparación puede comprender disolver la ciclodextrina en una base acuosa a una temperatura apropiada, p. ej. de 70° a 80° C, a la concentración más alta posible. Por ejemplo, para preparar los derivados de ciclodextrina de la presente invención, se añade una cantidad de una alquil sulfona apropiada correspondiente al número de moles de grupo hidroxilo CD primario presente, con agitación vigorosa para asegurar el máximo contacto de la fase heterogénea. De acuerdo con una realización, la SAE-CD es SBE-7-β-CD (CAPTISOL® ciclodextrina), o SBE-4-β-CD.

Los términos "alquileo" y "alquilo," como se usan en el presente texto (p. ej. en el grupo -O-(alquileo C₂ - C₆) - SO₃- o en las alquilaminas), incluyen grupos alquileo divalentes lineales, cíclicos, y ramificados, saturados e insaturados (es decir, que contienen un doble enlace) y grupos alquilo monovalentes, respectivamente. El término "alcanol" en este texto incluye igualmente componentes alquilo lineales, cíclicos y ramificados, saturados e insaturados de los grupos alcanol, en los que los grupos hidroxilo pueden estar situados en cualquier posición en el resto alquilo. El término "cicloalcanol" incluye alcoholes cíclicos no sustituidos o sustituidos (p. ej., con metilo o etilo).

La presente invención proporciona composiciones que contienen una mezcla de derivados de ciclodextrina, que tienen la estructura expuesta en la fórmula (I), en donde la composición global contiene como promedio al menos 1 y hasta $3n + 6$ restos de ácido alquilsulfónico por molécula de ciclodextrina. La presente invención proporciona también composiciones que contienen un solo tipo de derivado de ciclodextrina, o al menos 50% de un solo tipo de derivado de ciclodextrina.

Los derivados de ciclodextrina de la presente invención se obtienen como composiciones purificadas, es decir, composiciones que contienen al menos 90 % en peso o 95 % en peso de derivado o derivados de ciclodextrina. En una realización preferida, se obtienen composiciones purificadas que contienen al menos 98 % en peso de derivado o derivados de ciclodextrina.

En alguna de las composiciones de la invención la ciclodextrina no reaccionada ha sido sustancialmente eliminada, careciendo las impurezas remanentes (es decir, < 5 % en peso de la composición) de consecuencias para el comportamiento de la composición que contiene derivado de ciclodextrina.

Los derivados SAE-CD ejemplares incluyen SBE4- β -CD, SBE7- β -CD, SBE11- β -CD, y SBE4- γ -CD que corresponden a derivados SAE-CD de fórmula I en la que $n = 5, 5,5$ y 6 ; m es 4 ; y hay $4, 7, 11$ y 4 sustituyentes sulfoalquil éter presentes, respectivamente. Se ha encontrado que estos derivados SAE-CD hacen aumentar la solubilidad de fármacos escasamente solubles en agua, tales como la amiodarona, a grados diversos, en formas que no han sido sugeridas ni descritas por la técnica anterior.

Por "complejo agente terapéutico/SAE-CD" se entiende generalmente un clatrato o complejo de inclusión de un derivado de sulfoalquil éter ciclodextrina de fórmula (1) y un agente terapéutico. La relación de agente terapéutico:SAE-CD presente en el complejo molecular puede variar y puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,33 a aproximadamente 3, sobre una base molar. En otra realización de las formas de dosificación descritas en el presente texto, la relación de agente terapéutico:SAE-CD está en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 sobre una base molar, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 o aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,5 sobre una base molar. Así pues, la SAE-CD estará presente generalmente, pero no necesariamente, en exceso sobre el agente terapéutico. La cantidad de exceso será determinada por la solubilidad intrínseca del agente, la dosis de agente esperada, y la constante de unión para la complejación de inclusión entre el fármaco específico (agente) y la SAE-CD específica.

Por "complejado" se entiende que "forma parte de un clatrato o complejo de inclusión con", es decir, un agente terapéutico complejado es parte de un clatrato o complejo de inclusión con un derivado de sulfoalquil éter ciclodextrina. Por "porción mayoritaria" se entiende al menos aproximadamente 50% en peso del compuesto terapéutico. En varias realizaciones específicas, más del 50%, 60%, 75%, 90% o 95% en peso del agente terapéutico puede ser complejado con una SAE-CD durante la formulación farmacéutica. El porcentaje real de fármaco que es complejado variará de acuerdo con la constante de equilibrio de complejación que caracteriza la complejación de una SAE-CD específica con un fármaco específico y con las concentraciones de SAE-CD y fármaco disponibles para la complejación.

En condiciones bajo las cuales la SAE-CD puede formar uno o más enlaces iónicos con un compuesto ionizable con ácido cargado positivamente, la SAE-CD puede estar presente en bajas concentraciones, y la relación de fármaco a SAE-CD puede ser mayor que la unidad. Por consiguiente, es posible que menos del 50% del fármaco esté complejado, por medio de un complejo de inclusión, con la SAE-CD, y que más o menos del 50% del fármaco esté unido iónicamente no covalentemente a la SAE-CD.

La SAE-CD solubiliza la amiodarona significativamente mejor que cualquier otra ciclodextrina derivatizada al margen de si la otra ciclodextrina derivatizada está cargada negativamente o es neutra. La tabla que sigue incluye una comparación de la solubilización de amiodarona por diversas ciclodextrinas diferentes: 1) el derivado de succinilo que tiene un grado de sustitución de aproximadamente 3, contiene un grupo funcional separado 3 carbonos de la cavidad de la ciclodextrina capaz de cargarse negativamente a medida que los valores del pH se aproximan y se mueven por encima del pKa ($pK_a \sim 4 - 5$, Cyclolab, Budapest, Hungría); 2) el derivado sulfato que tiene un grado de sustitución de aproximadamente 14, contiene un grupo funcional sulfato localizado próximo a la cavidad de la ciclodextrina que está totalmente ionizado a pH 1 - 14 (Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo., EE. UU.); 3) derivado de metilo que tiene un grado de sustitución de aproximadamente 14 ninguna carga sobre el intervalo de pH 1 - 14, dimetil-beta ciclodextrina, (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, EE. UU.); 4) derivado de 2-hidroxipropilo (HP8- β -CD) que tiene un grado de sustitución de aproximadamente 8, neutro en el intervalo de pH 1 - 14. (Research Diagnostics, Inc, Flanders, N.J., EE. UU.); 5) derivado de 2-hidroxipropilo (HP4- β -CD) que tiene un grado de sustitución de aproximadamente 4, neutro en el intervalo de pH 1 - 14. (Research Diagnostics, Inc, Flanders, N.J., EE. UU.); y 6) derivado de sulfobutil éter, de acuerdo con la invención, que tiene un grado de sustitución de aproximadamente 7.

Como se muestra en la tabla, SBE7- β -CD es 39 veces, 138 veces, 1,7 veces, 3,3 veces, y 3,6 veces más eficaz en solubilizar la amiodarona que el derivado de succinilo, derivado de sulfato, derivado de metilo, HP8- β -CD y HP4- β -CD, respectivamente, a temperatura ambiente, pH 4,5 y ciclodextrina 0,09 M. Una similar observación puede hacerse a pH 7 y a otras concentraciones de ciclodextrina.

Derivado β -Ciclodextrina	Concentración de Ciclodextrina (M)	Amiodarona pH 4,5	Solubilidad HCl pH 7,0	(mg/ml) pH 8,0
Succinilo (DS ~ 3)	0,09	1,10	0,28	
	0,13	3,47	0,46	
Sulfato (DS ~ 14)	0,09	0,31	0,09	
	0,13	0,70	0,11	
Metilo (DS~14)	0,09	24,54	6,32	
	0,13	24,93	9,54	
2-hidroxipropilo (DS~8)	0,09	12,83	0,10	0,04
	0,13	15,75	0,29	0,17
2-hidroxipropilo (DS ~ 4)	0,09	11,76	0,09	0,03
	0,13	14,87	0,25	
sulfobutil éter (DS~7)	0,09 (~20 % en peso)	42,73	7,20	1,06
	0,13 (~30 % en peso)	51,07	9,92	1,50

Los datos anteriores indican que la SAE-CD proporciona una solubilidad mejorada de la amiodarona en relación con las otras ciclodextrinas al margen del pH del medio, o el estado de carga del comparador de ciclodextrina. En consecuencia, la presente invención proporciona un método mejorado para solubilizar amiodarona, que comprende la etapa de incluir una SAE-CD en una formulación parenteral que comprende amiodarona.

- 5 Los datos de solubilidad de fase indican que cuando la amiodarona se compleja con sulfobutil éter-7- β -ciclodextrina (SBE7- β -CD), no sigue una curva de unión de tipo AL típica. En otras palabras, la solubilidad de la amiodarona cuando está complejada con SBE7- β -CD es acusadamente más alta que lo que cabría esperar a pH 4,5. La curva de unión para la amiodarona con SBE7- β -CD a concentraciones de ciclodextrina de 10 a 40% p/v se extrapola a un valor inesperadamente alto para la intersección con el eje "y", que implica una solubilidad de la amiodarona en agua varias veces mayor que su valor publicado de 0,2 – 0,5 mg/ml (0,00029 – 0,00073 molar). La posterior evaluación de la isoterma de unión a concentraciones de SBE7- β -CD de cero a aproximadamente 0,025 M indica un drástico aumento inesperado en la solubilidad de la amiodarona con un modesto aumento de la concentración de SBE7- β -CD. A pH 4,5, una solución de SBE7- β -CD 0,023 M es capaz de solubilizar hasta aproximadamente 0,04 M (27 mg/ml) de amiodarona. Sin embargo, la HP4- β -CD o HP8- β -CD, a las mismas concentraciones molares, pueden solamente solubilizar aproximadamente 0,007 moles (5 mg/ml) de amiodarona a pH 4,5.

La FIG. 2 representa una curva de solubilidad de fase para SBE7- β -CD y amiodarona a pH 4,5 (pH ajustado con ácido clorhídrico/ hidróxido sódico) y a aproximadamente 25° C. Los datos indican presencia de dos fases de unión, en donde un tipo de unión domina a baja concentración de amiodarona y baja concentración de ciclodextrina, y otro tipo de unión domina a concentración más alta de amiodarona y más alta de ciclodextrina. A valores del pH en los que la amiodarona está parcialmente o totalmente ionizada, (~ pH < 6) la unión iónica entre la amiodarona y la ciclodextrina domina cuando la concentración de SAE-CD se aproxima o es inferior a aproximadamente 0,025 M y la concentración de amiodarona se aproxima o es inferior a aproximadamente 0,045 M. Sobre el mismo intervalo de pH, la formación del complejo de inclusión entre amiodarona y ciclodextrina domina cuando la concentración de SAE-CD está por encima de aproximadamente 0,025 M y la concentración de amiodarona se aproxima o es superior a aproximadamente 0,045 M. Esta propiedad única de unión bifásica no ha sido observada con otras ciclodextrinas y agentes ionizables con ácido. La FIG. 2 también representa una curva de solubilidad de fase para la solubilidad de la amiodarona en presencia de tampón de citrato 0,5 M, pH 4,5 y cantidades crecientes de SBE7- β -CD. La presencia de las cargas presentes en el tampón elimina la mayor parte, si es que no la totalidad, de la unión no covalente que tiene por resultado el aumento de la solubilidad de la amiodarona que se describió anteriormente. Así la característica de unión bifásica de una SAE-CD con la amiodarona puede cambiar a la unión lineal convencional, en donde la unión ocurre predominantemente a través de la formación del complejo de inclusión, mediante la adición de especies cargadas. En consecuencia, la invención proporciona un método para mejorar la solubilidad de un agente ionizable con ácido, que comprende la etapa de mezclar el agente ionizable con ácido con una ciclodextrina cargada negativamente, para formar una mezcla que tiene un pH menor que o aproximadamente igual al pKa del agente ionizable con ácido. La mezcla puede comprender también opcionalmente un tampón u otra especie cargada, en donde la concentración del tampón o de la otra especie cargada es menor que aproximadamente 0,5 M.

La FIG. 3 representa los resultados de un estudio de solubilidad de fase realizado con hidrocloreuro de amiodarona y SBE7- β -CD en agua ajustada a pH 4,5 (♦), 7,0 (■) y 8,0 (▲). A valores del pH por encima del pKa de la amiodarona, la amiodarona es predominantemente sin carga; por consiguiente, la unión con una SAE-CD ocurre predominantemente

mente a través de la complejación de inclusión y la capacidad de solubilización global se reduce en comparación con la solubilización observada a pH 4,5.

5 Aun cuando la técnica anterior sugiere que la HPCD es una ciclodextrina preferida para la solubilización de la amiodarona, se ha encontrado ahora una SAE-CD para proporcionar una solubilización de la amiodarona incluso mejor, a todos los valores de pH ensayados. La FIG. 4 representa los datos obtenidos de un estudio de solubilidad de fase realizado con hidrocloreuro de amiodarona y las ciclodextrinas SBE7-β-CD (◆), HP4-β-CD (□) y HP8-β-CD (Δ), en agua ajustada a pH 4,5. A diferencia de la SBE7-β-CD, las HPCDs no muestran unión iónica con la amiodarona y son también solubilizantes más escasos de la amiodarona.

10 A diferencia de otras ciclodextrinas, una SAE-CD puede solubilizar la amiodarona incluso a valores elevados del pH. La FIG. 5 representa los datos obtenidos de un estudio de solubilidad de fase realizado con hidrocloreuro de amiodarona y las ciclodextrinas SBE7-β-CD (■), HP4-β-CD (□) y HP8-β-CD (Δ) en agua ajustada a pH 7,0. La FIG. 6 representa los datos obtenidos de un estudio de solubilidad de fase realizado con hidrocloreuro de amiodarona y las ciclodextrinas SBE7-β-CD (▲), HP4-β-CD (□) y HP8-β-CD (Δ) en agua ajustada a pH 8,0. Las HPCDs no solubilizan eficazmente la amiodarona a ningún pH.

15 La temperatura a la que se mezclan la SAE-CD y la amiodarona influye en la máxima concentración de amiodarona en solución que puede alcanzarse. Sin calentar, pueden conseguirse concentraciones de amiodarona tan altas como al menos 100 mg/mL en presencia de SAE-CD (0,37 M; 80% en peso) dando por resultado una relación molar de SAE-CD a amiodarona de aproximadamente 2,5. Sin embargo, si el mezclado de los componentes se realiza a 50° C o a una temperatura superior, entonces pueden ser preparadas soluciones claras que tienen una concentración de amiodarona incluso más alta, a pesar de que la relación molar de SAE-CD a amiodarona es menor que 1,09. La tabla que sigue detalla el resultado obtenido de estudios acerca del efecto de la temperatura sobre la unión de amiodarona por SBE7-β-CD. Debe observarse que cada una de las soluciones que se señalan a continuación era clara después de enfriar a temperatura ambiente. Además, no se alcanzó la máxima concentración que puede obtenerse para la amiodarona, al menos para el procedimiento realizado con 50% en peso. La SAE-CD, es decir, la concentración de amiodarona listada es menor que el máximo determinado por la transparencia.

SBE7-β-CD		Amiodarona		Relación	
% p/v	Molar	Molar	mg/mL	ami:sbe	sbe:ami
15	0,069	0,213	145	3,074	*0,326
30	0,139	0,392	267	2,826	*0,354
50	0,231	0,323	220	1,397	*0,716

Indica no diluible con D5W (dextrosa al 5% en agua) a temperatura ambiente sin formación de precipitado, es decir, no es según la invención.

30 Se consiguió una concentración de amiodarona de al menos 260 mg/mL incluso aunque la relación molar de SBE7-β-CD a amiodarona era menor que 1,09. Debe observarse que pueden alcanzarse concentraciones de amiodarona mayores que 267 mg/mL con la formulación líquida de la invención. Aunque las dos formulaciones detalladas en la tabla anterior no son diluibles con agua sola, sí que lo son con agua que contiene SAE-CD siempre y cuando la relación molar final de SAE-CD a amiodarona sea \geq aproximadamente $1,1 \pm 0,01$. Cuando la dilución se lleva a cabo a temperatura elevada, p. ej. $\geq 50^\circ$ C, la solución concentrada puede ser diluida para formar una solución diluida que tiene una relación molar de SAE-CD a amiodarona menor que aproximadamente 1,1. En las realizaciones anteriores, la relación molar de amiodarona a SAE-CD es mayor que o igual a aproximadamente 0,3 y la formulación líquida ha sido expuesta a una temperatura mayor que o igual a aproximadamente 45° C.

35 Debe observarse que hay una importante diferencia entre las concentraciones máximas de amiodarona alcanzables y si una solución en particular es o no diluible con agua sola. Puede usarse una SAE-CD para solubilizar amiodarona para obtener concentraciones muy altas, incluso aunque la relación molar de SAE-CD a amiodarona sea menor que 1,1. Estas altas concentraciones pueden alcanzarse al margen de si la solución ha sido o no calentada durante el mezclado. Sin calentamiento, pueden alcanzarse fácilmente concentraciones de amiodarona de aproximadamente 35 mg/ml, incluso en formulaciones que tienen una relación molar de SAE-CD a amiodarona menor que 1,1. Con calentamiento, pueden alcanzarse concentraciones de amiodarona incluso más altas, como se describe en el presente texto. En otras palabras, al margen de si la mezcla del medio acuoso, SAE-CD y amiodarona, es calentada o no durante el mezclado, se ha descubierto que se consigue mejor una formulación líquida diluible formulación cuando la relación molar de SAE-CD a amiodarona es mayor que o igual a aproximadamente $1,1 \pm 0,01$. Las formulaciones líquidas que tienen una relación molar de SAE-CD a amiodarona menor que o igual a aproximadamente $1,09 \pm 0,01$ son generalmente no diluibles con agua destilada u otro líquido que no contiene un agente tensioactivo, jabón, detergente, agente de solubilización, disolvente, o ciclodextrina. Si se desea diluir una solución que tiene una concentración de SAE-CD a amiodarona $< 1,1$, la dilución puede realizarse incluyendo SAE-CD y/o otro agente de solu-

bilización convencional (agente tensioactivo, jabón, detergente, disolvente, y otros conocidos por los profesionales con una experiencia normal en la técnica) en la solución de diluyente.

5 En vista de la dependencia con la temperatura de la disolución de amiodarona por SAE-CD, la máxima cantidad de amiodarona que puede ser solubilizada sin calentamiento es generalmente menor que la que puede ser solubilizada con calentamiento. Por extrapolación de los datos obtenidos de estudios de solubilidad de fase realizados a aproximadamente 25° C, sin calentamiento, pueden conseguirse concentraciones de amiodarona de hasta aproximadamente 100 mg/mL en presencia de SAE-CD.

10 La tabla que sigue puede ser usada para predecir la relación de componentes requerida para conseguir las concentraciones de amiodarona indicadas, a temperatura ambiente (no calentadas) y pH 4,5. Cada una de las soluciones descritas más abajo es visiblemente clara; sin embargo, no todas las soluciones son diluibles.

SBE7-β-CD		Amiodarona		Relación	
% p/v	Molar	Molar	mg/ml	ami:sbe	sbe:ami
0,5	0,00231	0,000708	0,482	0,306	3,265
1	0,00462	0,0045	3,07	0,973	*1,027
3	0,0139	0,03019	20,6	2,177	*0,459
5	0,0231	0,0423	28,8	1,830	*0,546
30	0,139	0,079	53,8	0,570	1,756
50	0,231	0,106	72,2	0,459	2,181
80	0,370	0,148	100,8	0,400	2,499

*indica soluciones que no son diluibles con D5W a temperatura ambiente sin formación de precipitado.

Para una concentración de amiodarona de aproximadamente 1,5 mg/ml, la concentración de SAE-CD es aproximadamente 0,3% p/v en una realización de ejemplo.

15 Cuando una solución que contiene amiodarona y SAE-CD sigue el tipo de perfil de unión lineal AL típico, cabría esperar que la relación de amiodarona a SAE-CD sería esencialmente constante para todo el intervalo de concentración y todas las soluciones resultantes serían diluibles. Sin embargo, se ha descubierto que la amiodarona y la SBE7-β-CD se comportan de un modo atípico en soluciones ácidas a temperatura ambiente cuando las concentraciones de amiodarona y ciclodextrina son bajas.

20 A concentraciones de SAE-CD más altas cuando la concentración de SAE-CD en solución aumenta por encima del 15%, la concentración de amiodarona máxima alcanzable en solución aumenta y la relación de SBE7-β-CD a amiodarona requerida para alcanzar esa concentración aumenta. A concentraciones de SAE-CD más bajas, cuando la concentración de SAE-CD es inferior a aproximadamente 0,5%, la concentración de amiodarona máxima alcanzable en solución aumenta al aumentar la concentración de SBE7-β-CD, y la relación de SBE7-β-CD a amiodarona requerida para alcanzar esa concentración aumenta. Sin embargo, en el intervalo de concentración de SAE-CD de aproximadamente 0,5% a 12%, la relación molar de SBE7-β-CD a amiodarona a las concentraciones de amiodarona máximas alcanzables, es menor que aproximadamente 1,1%, dando por resultado soluciones que no son diluibles de acuerdo con invención; no obstante, las soluciones son claras cuando se forman. La FIG. 9, discutida más adelante, presenta con más detalle este fenómeno inesperado.

30 También puede conseguirse una curva de unión de fase única seleccionando el agente de tamponamiento adecuado. Una formulación de acuerdo con la presente invención puede incluir una gama más amplia de tampones que otras formulaciones líquidas que contienen amiodarona conocidas. Los agentes de tamponamiento adecuados incluyen citrato, acetato, fosfato, tris, borato y otros. Como se señaló antes, la fuerza iónica del tampón en solución puede afectar a la aparición de una curva bifásica de solubilidad de fase. Si se desea la naturaleza bifásica, la fuerza iónica del tampón será generalmente menor que aproximadamente 0,5 M dependiendo de la identidad del tampón.

35 Debe observarse que la fuerza iónica total de las especies cargadas en la solución, excluyendo amiodarona y SAE-CD, es preferentemente menor que aproximadamente 0,5 M.

Una de las dificultades de administrar la formulación de CORDARONE® disponible comercialmente mediante bolsas de infusión gota a gota es su baja tensión superficial. Generalmente es deseable tener una formulación líquida con una tensión superficial próxima a la del agua (~ 72 dinas/cm) para poder conseguir un tamaño de gota uniforme, y de

esta forma una administración del fármaco más precisa. La FIG. 7 representa los datos obtenidos de un estudio de la tensión superficial realizado con SBE7-β-CD (30% en peso; pH 4.5 (♦) y pH 6.0 (■)) y la formulación de amiodarona HCl comercializada (Δ), a pH 3,9. En este ejemplo, las tres formulaciones fueron diluidas con D5W. A concentra-
 5 ciones de amiodarona altas, que sean adecuadas para el uso como soluciones madre para la dilución en bolsas o frascos de infusión i. v., la tensión superficial de la formulación que contiene SAE-CD es más alta que la de la formu-
 10 lación de amiodarona HCl comercializada, pero aún es próxima a ella. A concentraciones de amiodarona bajas (≤ 10 mg/mL o próximas a aquellas a las que es administrada la amiodarona en la clínica, p. ej. 1,5 mg/mL), puede hacerse que la formulación que contiene SAE-CD tenga una tensión superficial mucho más alta (mayor que aproxi-
 15 madamente 50 dinas/cm) y sea más adecuada para la administración mediante infusión i. v. gota a gota. En conse-
 20 cuencia, la invención proporciona una formulación parenteral que contiene amiodarona mejorada, que comprende una SAE-CD y amiodarona, que tiene una tensión superficial más alta que la de la formulación de CORDARONE®.

La tonicidad es otro importante aspecto de una formulación parenteral. La presente formulación proporciona una formulación parenteral que es aproximadamente isotónica en forma lista para inyectar o diluida e hipertónica en la forma concentrada. La FIG. 8 representa datos obtenidos de un estudio de tonicidad llevado a cabo con SBE7-β-CD (30% en peso; pH 4.5 (♦) y pH 6.0 (□)) y la formulación de amiodarona HCl comercializada (Δ), a pH 3,9 y a 25° C. En este estudio, las tres formulaciones fueron diluidas con D5W. A diferencia de las formulaciones conocidas en la actualidad, la presente formulación puede hacerse aproximadamente isotónica manteniendo al mismo tiempo una tensión superficial mejorada, en comparación con la formulación de CORDARONE®. Se puede hacer que la presen-
 15 te formulación tenga una tonicidad entre aproximadamente 280 y 500 mOsm cuando la concentración de amiodaro-
 20 na es menor que o igual a aproximadamente 10 mg/mL.

Como se indicó anteriormente, la relación molar de amiodarona a SAE-CD afecta a la transparencia de la solución resultante. La FIG. 9 representa composiciones para varias soluciones que contienen amiodarona HCl y SBE7-β-CD cuando se preparan con un proceso de calentamiento, representado en símbolos vacíos, o preparadas a temperatu-
 25 ra ambiente, representado en símbolos rellenos. La línea de puntos indica una división aproximada entre soluciones que son diluibles y soluciones que no son diluibles en disolventes que no contienen SAE-CD añadida u otros agen-
 30 tes de solubilización. Si la concentración de amiodarona es excesivamente elevada con respecto a la SAE-CD, p. ej. si la relación molar de amiodarona a SAE-CD es mayor que aproximadamente 0,91 o la relación molar de SAE-CD a amiodarona es menor que o igual a aproximadamente 1,09 ± 0,01, entonces la solución es típicamente no diluible con D5W a temperatura ambiente. Si la concentración de amiodarona es tal que la relación molar de amiodarona a SAE-CD es aproximadamente igual a o menor que 0,91, o la relación molar de SAE-CD a amiodarona es mayor que o igual a aproximadamente 1,1 ± 0,01, entonces las soluciones serán generalmente diluibles con D5W a temperatura ambiente.

Se ha de entender que se pueden usar otros compuestos SAE-CD de fórmula 1 en la formulación líquida de la invención. Estas otras formulaciones SAE-CD difieren de SBE7-β-CD en su grado de sustitución por grupos sulfoalquilo, el número de carbonos en la cadena sulfoalquilo, su peso molecular, el número de unidades de glucopiranosas contenidas en la ciclodextrina base usada para formar la SAE-CD, y o sus patrones de sustitución. Además, la derivatización de β-ciclodextrina con grupos sulfoalquilo ocurre de una manera controlada, aunque no exacta. Por esta razón, el grado de sustitución es realmente un número que representa el número promedio de grupos sulfoalquilo por ciclodextrina (por ejemplo, SBE7-β-CD tiene un promedio de 7 sustituciones por ciclodextrina). Además, la regioquímica de la sustitución de los grupos hidroxilo de la ciclodextrina es variable con respecto a la sustitución de grupos hidroxilo específicos del anillo de hexosa. Por esta razón, es probable que la sustitución de sulfoalquilo de los distintos grupos hidroxilo ocurra durante la preparación de la SAE-CD, y una SAE-CD particular poseerá un patrón de sustitución preferente, aunque no exclusivo o específico. Dado lo anterior, el peso molecular de una SAE-CD particular puede variar de una tanda a otra y variará de una SAE-CD a otra SAE-CD. Todas estas variaciones pueden dar lugar a cambios en la constante de equilibrio de complejación $K_{1:1}$, lo que a su vez afectará a las relaciones molares requeridas de la SAE-CD a amiodarona. La constante de equilibrio es también un tanto variable con la temperatura y se requieren tolerancias en la relación para que el agente se mantenga solubilizado durante las fluctuaciones de temperatura que pueden ocurrir durante la elaboración, el almacenamiento, el transporte y el uso. La constante de equilibrio es también variable con el pH y se requieren tolerancias en la relación para que el agente se mantenga solubilizado durante las fluctuaciones de pH que pueden ocurrir durante la elaboración, el almacenamiento, el transporte y el uso. La constante de equilibrio es también variable por la presencia de otros excipientes (p. ej. tampones, conservantes, antioxidantes). En consecuencia, puede ser necesario variar la relación de SAE-CD/amiodarona (± de las relaciones expuestas en el presente texto con el fin de compensar las variables antes mencionadas.

Puede añadirse un agente de potenciación de la complejación a la formulación líquida acuosa de la invención. Un agente de potenciación de la complejación es uno o varios compuestos que potencian la complejación de amiodarona con la SAE-CD. Cuando el agente de potenciación de la complejación está presente, puede ser necesario cambiar la relación requerida de SAE-CD a amiodarona de forma que se precise menos SAE-CD. Los agentes de potenciación de la complejación adecuados incluyen uno o más polímeros solubles en agua inertes farmacológicamente, hidroxilácidos, y otros compuestos orgánicos usados típicamente en formulaciones líquidas para potenciar la complejación de un agente particular con las ciclodextrinas. Los polímeros solubles en agua adecuados incluyen polímeros naturales solubles en agua, polímeros semisintéticos solubles en agua (tales como los derivados de celulosa solubles en agua), y polímeros sintéticos solubles en agua. Los polímeros naturales incluyen polisacáridos tales como

inulina, pectinas, derivados de algina y agar, y polipéptidos tales como caseína y gelatina. Los polímeros semisintéticos incluyen derivados de celulosa tales como la metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, sus éteres mixtos tales como hidroxipropil metilcelulosa y otros éteres mixtos tales como hidroxietil etilcelulosa, hidroxipropil etilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa y carboximetilcelulosa y sus sales, especialmente carboximetilcelulosa sódica. Los polímeros sintéticos incluyen derivados de polioxietileno (polietilen glicoles) y derivados de polivinilo (poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona y poli(sulfonato de estireno)) y varios copolímeros de ácido acrílico (p. ej. carbómero). Los hidroxiacidos adecuados incluyen, a título de ejemplo y sin que sean limitantes, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico y ácido tartárico, y otros conocidos por los profesionales con una experiencia normal en la técnica.

Puede añadirse un agente de potenciación de la solubilidad a la formulación líquida acuosa de la invención. Un agente de potenciación de la solubilidad es uno o varios compuestos que potencian la solubilidad de la amiodarona en la formulación líquida. Cuando está presente un agente de potenciación de la complejación, puede ser necesario cambiar la relación de SAE-CD a amiodarona para que se requiera menos SAE-CD. Los agentes de potenciación de la solubilidad adecuados incluyen uno o más disolvente orgánicos, detergentes, jabones, agentes tensioactivos y otros compuestos orgánicos usados típicamente en formulaciones parenterales para potenciar la solubilidad de un agente particular. Entre los disolventes orgánicos adecuados se incluyen por ejemplo, etanol, glicerina, polietilenglicoles, propilen glicol, poloxómeros, y otros conocidos por los profesionales con una experiencia normal en la técnica.

Los niveles de dosificación de amiodarona adecuados para suprimir una arritmia de riesgo letal, tanto para inducción (por ejemplo, 150 mg a lo largo de los 10 primeros minutos (15 mg/min) seguido por 360 mg a lo largo de las 6 horas siguientes (1 mg/min)), como para mantenimiento (por ejemplo, 540 mg a lo largo de las 18 horas restantes (0,5 mg/min)) pueden derivarse de la bibliografía sustancial acerca de la amiodarona, y en particular del prospecto anexo al envase del producto CORDARONE®. Además, el anestesista y/o el médico podrán modificar la dosis para conseguir el efecto deseado en un paciente, de acuerdo con las prácticas convencionales en la técnica.

Se ha de entender que los compuestos usados en la técnica farmacéutica sirven generalmente para una diversidad de funciones o propósitos. Así, si un compuesto nombrado en el presente texto es mencionado solamente una vez o se usa para definir más de un término en el presente texto, no debe considerarse que su propósito o su función estén limitados solamente a ese propósito o propósitos, o a esa función o funciones. Aun cuando no necesariamente, la formulación de la presente invención puede incluir un conservante, un antioxidante, un agente de tamponamiento, un agente acidulante, un agente alcalinizante, un agente antibacteriano, un agente fungicida, un agente de potenciación de la solubilidad, un agente de potenciación de la complejación, disolvente, electrolito, sal, agua, glucosa, estabilizante, modificador de la tonicidad, agente antiespumante, aceite, agente de volumen, crioprotector, o una combinación de los mismos.

Como se usa en el presente texto, se entiende que la expresión "agente alcalinizante" significa un compuesto usado para proporcionar un medio alcalino para la estabilidad del producto. Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin que suponga limitación, solución de amoníaco, carbonato amónico, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina, dietanolamina, base de amina orgánica, aminoácidos alcalinos y trolamina y otros conocidos por el experto en la materia.

Como se usa en el presente texto, se entiende que la expresión "agente acidulante" (o acidificante) significa un compuesto usado para proporcionar un medio ácido para la estabilidad del producto. Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin que suponga limitación, ácido acético, aminoácidos de carácter ácido, ácido cítrico, ácido fumárico y otros alfa hidroxiacidos, ácido clorhídrico, ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y ácido nítrico y otros conocidos por el experto en la materia.

Como se usa en el presente texto, se entiende que el término "conservante" significa un compuesto usado para prevenir el crecimiento de microorganismos. Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin que suponga una limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, feniletal alcohol, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico, timerosal, metacresol, cloruro de miristilgammapiocolinio, benzoato potásico, sorbato potásico, benzoato sódico, propionato sódico, ácido sórbico, timol, y metil, etil, propil, o butil parabenos y otros conocidos por el experto en la materia.

Como se usa en el presente texto, se entiende que el término "antioxidante" significa un agente que inhibe la oxidación, y que por tanto se usa para prevenir el deterioro de los preparados por el proceso de oxidación. Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin que suponga una limitación, acetona, bisulfato sódico, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hidrofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, citrato sódico, sulfuro sódico, sulfito sódico, bisulfito sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, ácido tioglicólico, metabisulfito sódico, EDTA (edetato) y pentetato y otros conocidos por el experto en la materia.

Como se usa en el presente texto, se entiende que la expresión "agente de tamponamiento" significa un compuesto usado para resistir el cambio de pH al tener lugar la dilución o la adición de ácido o de álcali. Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin que suponga una limitación, ácido acético, acetato sódico, ácido adípico, ácido benzoico, benzoato sódico, ácido cítrico, ácido maleico, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, ácido

láctico, ácido tartárico, glicina, metafosfato potásico, fosfato potásico, acetato sódico monobásico, bicarbonato sódico, tartrato sódico y citrato sódico anhidro y dihidrato y otros conocidos por el experto en la materia.

5 Como se usa en el presente texto, se entiende que el término "estabilizante" significa un compuesto usado para estabilizar un agente terapéutico contra procesos físicos, químicos o bioquímicos que, de otra forma, reducirían la actividad terapéutica del agente. Los estabilizantes adecuados incluyen, a título de ejemplo y sin que suponga una limitación, albúmina, ácido siálico, creatinina, glicina y otros aminoácidos, niacinamida, acetiltriptofanato sódico, óxido de zinc, sacarosa, glucosa, lactosa, sorbitol, manitol, glicerol, polietilenglicoles, caprilato sódico y sacarina sódica y otros conocidos por el experto en la materia.

10 Como se usa en el presente texto, se entiende que la expresión "modificador de la tonicidad" significa un compuesto o compuestos que pueden ser usados para ajustar la tonicidad de la formulación líquida. Los modificadores de la tonicidad adecuados incluyen glicerina, lactosa, manitol, dextrona, cloruro sódico, sulfato sódico, sorbitol y trehalosa y otros conocidos por el experto en la materia. En una realización, la tonicidad de la formulación líquida se aproxima a la tonicidad de la sangre o el plasma.

15 Como se usa en el presente texto, se entiende que el término "agente antiespumante" significa un compuesto o compuestos que previenen o reducen la cantidad de espuma que se forma en la superficie de la formulación líquida. Los agentes antiespumantes adecuados incluyen a título de ejemplo, y sin que suponga una limitación, dimeticona, simeticona y octoxinol y otros conocidos por el experto en la materia.

20 Como se usa en el presente texto, se entiende que el término "agente de volumen" significa un compuesto usado para añadir volumen al sólido reconstituible y/o ayudar al control de las propiedades de la formulación durante la preparación. Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin que suponga una limitación, dextrano, trehalosa, sacarosa, polivinilpirrolidona, lactosa, inositol, sorbitol, dimetilsulfóxido, glicerol, albúmina y lactobionato cálcico y otros conocidos por el experto en la materia.

25 Como se usa en el presente texto, se entiende que el término "crioprotector" significa un compuesto usado para proteger un agente activo terapéutico de la degradación física o química durante la liofilización. Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin que suponga una limitación, dimetil sulfóxido, glicerol, trehalosa, propilenglicol y polietilenglicol y otros conocidos por el experto en la materia.

30 Como se usa en el presente texto, se entiende que el término "agente de solubilización" significa un compuesto usado para ayudar a la solubilidad y o aumentar la solubilidad de un compuesto que va a ir en solución. Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin que suponga una limitación, glicerina, glicerol, polietilenglicol y propilenglicol y otros conocidos por el experto en la materia.

La formulación de la invención puede también incluir agua, glucosa o solución salina, y combinaciones de las mismas. En realizaciones particulares, la formulación incluye agua, solución salina y glucosa.

35 La estabilidad química de las formulaciones líquidas de la invención, en términos de formación de un precipitado o un gel, puede potenciarse ajustando el pH del vehículo líquido. La estabilidad química puede también potenciarse convirtiendo la formulación líquida en una formulación sólida o en polvo.

El pH de la formulación líquida estará generalmente en el intervalo de pH aproximadamente 3,0 a pH aproximadamente 7,0; sin embargo, también pueden prepararse formulaciones líquidas que tienen valores del pH más altos o más bajos. Se considera que la estabilidad de la amiodarona puede incrementarse optimizando el pH, así como la concentración de SAE-CD a amiodarona.

40 La formulación líquida de la invención puede ser proporcionada en una ampolla, jeringuilla, botella, bolsa, frasco u otro recipiente de este tipo, usado típicamente para formulaciones parenterales.

45 La formulación líquida de la invención puede ser preparada por muchos métodos diferente. De acuerdo con un método, se prepara una primera solución acuosa que comprende SAE-CD. Después, se prepara una segunda solución que comprende un agente antiarrítmico. Finalmente, la primera y la segunda soluciones se mezclan para formar la formulación líquida. La primera y la segunda soluciones puede comprender independientemente otros excipientes y agentes descritos en el presente texto. Adicionalmente, la segunda solución puede ser una solución basada en agua y/o en un disolvente orgánico. Otro método de preparación es similar al método anteriormente descrito, excepto en que el agente antiarrítmico se añade directamente a la primera solución sin la formación de una segunda solución. Un tercer método de preparación de la formulación líquida es similar al primer método anteriormente descrito, excepto que la SAE-CD se añade directamente a una segunda solución acuosa que contiene el agente antiarrítmico sin la formación de la primera solución. Un cuarto método de preparar la formulación líquida comprende las etapas de añadir una solución acuosa que comprende un agente antiarrítmico a una SAE-CD en polvo o en partículas, y mezclar la solución hasta que la SAE-CD se ha disuelto. Un quinto método de preparar la formulación líquida comprende las etapas de añadir el agente antiarrítmico directamente a la SAE-CD en polvo o en partículas, y después añadir una solución acuosa y mezclar hasta que la SAE-CD y el agente antiarrítmico se han disuelto. Un sexto método para preparar la formulación líquida comprende las etapas de calentamiento, bien sea de la primera solución o bien calentamiento de la segunda solución, o calentamiento de una combinación de cualquiera de las soluciones descritas en

los métodos anteriores, seguido por la etapa de enfriar la solución calentada respectivamente. Un séptimo método para preparar la formulación líquida comprende la etapa de ajustar el pH de la primera solución o bien ajustar el pH de la segunda solución o ajustar el pH de una combinación de cualquiera de las soluciones descritas en cualquiera de los métodos anteriormente descritos. Un octavo método comprende las etapas de crear la formulación líquida por cualquiera de los métodos descritos anteriormente y a continuación la etapa de aislar un material sólido mediante liofilización, secado por pulverización, secado por liofilización por pulverización, secado bajo vacío, precipitación antidisolvente o un proceso que utiliza un fluido supercrítico o casi supercrítico. Cualquiera de las soluciones anteriores puede contener otros excipientes farmacéuticos o ingredientes como se describe en el presente texto.

Las realizaciones específicas del método de preparación de la formulación líquida incluyen aquellas en las que el método comprende además la etapa de: 1) someter la formulación a filtración esterilizante a través de un medio de filtración en el que el tamaño de poro es aproximadamente 0,22 μm o menor; 2) esterilizar la formulación líquida mediante irradiación; 3) esterilizar la formulación líquida por tratamiento con óxido de etileno; 4) aislar un polvo estéril de la formulación líquida esterilizada; 5) purgar el líquido con un gas inerte para reducir la cantidad de oxígeno disuelto en el líquido; y/o 6) se calienta una o más de las soluciones usadas para preparar la formulación líquida.

Las formulaciones primera y segunda pueden ser mezcladas y formuladas como una forma de dosificación líquida antes de realizar su administración a un sujeto. Una o ambas de composiciones farmacéuticas primera y segunda pueden comprender componentes farmacéuticos adicionales.

La formulación líquida de la invención se puede proporcionar en un kit. El kit comprenderá una primera composición farmacéutica que comprende una SAE-CD y una segunda composición farmacéutica que comprende un agente antiarrítmico. La primera y segunda formulaciones se pueden mezclar y formular como una forma de dosificación líquida antes de la administración a un sujeto. Cualquiera de las dos o ambas de la primera y segunda composiciones farmacéuticas pueden comprender excipientes farmacéuticos adicionales. El kit está disponible en varias formas.

En un primer kit, las primera y segunda composiciones farmacéuticas se proporcionan en envases separados o cámaras separadas de un contenedor que posee dos o más cámaras. La primera y la segunda composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar de forma independiente bien en forma sólida o de polvo o en forma líquida. Por ejemplo, la SAE-CD se puede proporcionar en forma de polvo reconstituible y el agente antiarrítmico se puede proporcionar en forma de polvo. El kit puede comprender además un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable utilizado para suspender y disolver la primera y / o segunda composiciones farmacéuticas. Alternativamente, se incluye un vehículo líquido de forma independiente con la primera y / o segunda composición farmacéutica. El vehículo líquido, sin embargo, puede también ser proporcionado en un envase o cámara separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas. Como antes, la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica y el vehículo líquido pueden comprender, independientemente, un conservante, un antioxidante, un agente tampón, un agente acidificante, solución salina, glucosa, un electrolito, otro agente terapéutico, un agente alcalinizante, un agente, un agente antifúngico, un agente potenciador de la solubilidad o una combinación de los mismos. La formulación líquida de la invención puede proporcionarse como una forma de dosificación que incluye un vial pre-cargado, un frasco precargado, una jeringa precargada, una ampolla precargada, o una pluralidad de los mismos. Generalmente, un recipiente pre-cargado contendrá al menos una forma de dosificación unitaria del agente antiarrítmico.

Las opciones específicas para el kit incluyen aquellas donde: 1) la primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en envases separados o cámaras separadas de un contenedor que posee dos o más cámaras; 2) el kit comprende además un vehículo líquido aceptable farmacéuticamente separado; 3) se incluye un vehículo líquido con la primera y / o segunda composición farmacéutica; 4) los envases para las composiciones farmacéuticas se seleccionan independientemente en cada caso de un recipiente al vacío, una jeringa, bolsa, bolsa, ampolla, vial, botella, o cualquier dispositivo farmacéuticamente aceptable conocido por los expertos en la técnica para el suministro de formulaciones líquidas; 5) la primera composición farmacéutica y / o la segunda composición farmacéutica y / o el vehículo líquido comprende además un antioxidante, un agente tampón, un agente acidificante, un agente solubilizante, un agente potenciador de la complejación, solución salina, dextrosa, coadyuvantes de liofilización (por ejemplo, agentes de carga o agentes estabilizantes), un electrolito, otro agente terapéutico, un agente alcalinizante, un agente antimicrobiano, un agente antifúngico o una combinación de los mismos; 6) el kit se proporciona refrigerado; 7) el vehículo líquido y / o la cámara se ha purgado con un gas inerte farmacéuticamente aceptable para retirar sustancialmente todo el oxígeno disuelto en el vehículo líquido; 8) las cámaras están sustancialmente libres de oxígeno; 9) el vehículo líquido comprende además un agente tampón capaz de mantener un pH fisiológicamente aceptable; 10) de las cámaras y las soluciones son estériles; 11) un diluyente incluido en el kit comprende SAE-CD y se utiliza para diluir una formulación que no es diluible en D5W a temperatura ambiente.

La expresión "forma de dosificación unitaria" se usa en el presente texto para indicar una forma de dosis individual o múltiple que contiene una cantidad de ingrediente activo y el diluyente o el vehículo, siendo dicha cantidad tal que se requieren normalmente una o más unidades predeterminadas para una única administración terapéutica. En el caso de formas de dosis múltiples, tal como las ampollas rellenas de líquido, dicha unidad predeterminada será una fracción tal como la mitad o la cuarta parte de la forma de dosis múltiple. Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente dependerá de una diversidad de factores entre los que se incluyen la indicación que se está

tratando, el agente terapéutico empleado, la actividad del agente terapéutico, la gravedad de la indicación, la salud del paciente, su edad, sexo, peso, dieta, y respuesta farmacológica, la forma de dosificación específica empleada y otros factores de este tipo.

5 La frase "aceptable farmacéuticamente" se emplea en el presente texto para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico responsable, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de personas y animales, sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una razonable relación de beneficio/riesgo.

Como se usa en el presente texto, el término "paciente" se adopta para indicar animales de sangre caliente tales como mamíferos, por ejemplo gatos, perros, ratones, cobayas, caballos, vacas, ovejas y personas.

10 La formulación líquida de la invención comprenderá una cantidad efectiva de amiodarona. Por la expresión "cantidad efectiva", se entiende que lo que se contempla es una cantidad terapéuticamente efectiva. Una cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad o de amiodarona que es suficiente para desencadenar la respuesta terapéutica requerida o deseada, o, en otras palabras, la cantidad que es suficiente para desencadenar una respuesta biológica apreciable cuando se administra a un sujeto.

15 Al igual que otros agentes antiarrítmicos y formulaciones, la presente formulación se usa para suprimir arritmias cardíacas y/o arritmias de amenaza letal. Una arritmia se suprime en un paciente administrando una dosis inicial terapéuticamente efectiva del agente antiarrítmico, seguida por una dosis de mantenimiento a lo largo de un periodo de tiempo suficiente para suprimir la arritmia. En general, la dosis de carga inicial de un agente antiarrítmico se consigue mediante una primera infusión o inyección rápida de una dosis terapéuticamente efectiva, seguida por una
20 infusión o inyección lenta de una dosis terapéuticamente efectiva que depende de las necesidades del paciente concreto. El mantenimiento de una acción antiarrítmica con un agente antiarrítmico se realiza típicamente administrando al paciente, mediante inyección o infusión, una cantidad más baja de una dosis terapéuticamente efectiva del agente antiarrítmico, a lo largo de un periodo de tiempo que depende de las necesidades individuales del paciente.

25 Teniendo en cuenta la descripción anteriormente expuesta y los ejemplos que siguen, un profesional con una experiencia normal en la técnica podrá llevar a la práctica la invención que se reivindica, sin una excesiva experimentación. Lo que antecede se entenderá mejor si se hace referencia a los ejemplos que siguen, que detallan ciertos procedimientos para la preparación de formulaciones de acuerdo con la presente invención. Todas las referencias hechas a estos ejemplos son con fines de ilustración. Los ejemplos que siguen no deben ser considerados exhaustivos, sino meramente ilustrativos de tan solo unas pocas de las muchas realizaciones contempladas por la presente
30 invención.

Ejemplo 1

Amiodarona HCl 50 mg/ml en una solución que contiene tampón de acetato 25 mM, pH 4,5 y 30% p/v de SBE7-β-CD.

Ingredientes	Cantidad
Hidrocloruro de amiodarona	50 mg/ml
Acetato sódico trihidrato, USP	3,4 mg/ml
Acido acético glacial, USP	titulado a un pH de 4,5
SBE7-β-CD	300 mg/mL
Agua	qs hasta 100 ml

35 Se preparó una solución disolviendo 340 mg de acetato sódico y 30 g de SBE7-β-CD en aproximadamente 70 mL de agua. El pH se ajustó en 4,5 usando ácido acético glacial. La solución se calentó a 55° C y, agitando al mismo tiempo, se añadieron 5 g de amiodarona HCL. El mezclado continuó hasta que la amiodarona estuvo completamente disuelta, después la solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La solución se llevó a un volumen final de 100 mL con agua, para dar una solución visiblemente clara y diluible. La solución fue esterilizada mediante
40 filtración a través de un filtro de 0,22 micrómetros (membrana hidrófila de poli(fluoruro de vinilideno) Durapore). Este ejemplo demuestra la preparación de una solución de acuerdo con la invención a pH 4,5.

Ejemplo 2

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que el pH se ajustó en 3,5.

Ejemplo 3

Amiodarona HCl 50 mg/ml en una solución que contiene glicerina al 20% p/v, SBE7- β -CD al 30% p/v y EDTA disódico al 0,1% p/v.

Ingredientes	Cantidad
Hidrocloruro de amiodarona	50 mg/ml
EDTA disódico, USP	1.0 mg/ml
Glicerina, USP	200 mg/ml
SBE7- β -CD	300 mg/ml
Agua	qs hasta 100 ml

5 Se preparó una solución disolviendo 100 mg de EDTA disódico y 30 g de SBE7- β -CD en aproximadamente 50 mL de agua. Se añadió glicerina (20 g) con agitación y la solución se calentó a 75° C. Mientras se agita, se añadieron 5 g de amiodarona HCl, y el mezclado continuó hasta que estuvo completamente disuelto. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente y después se llevó a un volumen final de 100 mL con agua. La solución resultante era visiblemente clara y diluible, con un pH de 4,8. La solución fue esterilizada mediante filtración a través de un filtro de 0,22 micrómetros (membrana hidrófila de poli(fluoruro de vinilideno) Durapore). En consecuencia, una formulación de acuerdo con la invención puede incluir un disolvente orgánico y un antioxidante.

Ejemplo 4

Amiodarona HCl 50 mg/ml en una solución que contiene tampón de acetato 80 mM, pH 5,0, y 30% p/v de SBE7- β -CD.

Ingredientes	Cantidad
Hidrocloruro de amiodarona	50 mg/ml
Acetato sódico trihidrato, USP	10,9 mg/ml
Acido acético glacial, USP	titulado a un pH de 5,0
SBE7- β -CD	300 mg/ml
Agua	qs hasta 10 ml

15 Se disolvieron acetato sódico (109 mg) y SBE7- β -CD (3 g) en aproximadamente 7 ml de agua. El pH de la solución se ajustó en 5,0 usando ácido acético glacial y luego la solución se calentó a 55° C. Se añadieron a la solución 500 mg de amiodarona HCl, agitando. El mezclado continuó hasta que la amiodarona estuvo completamente disuelta. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente y después se llevó al volumen final (100 mL) con agua. La solución resultante era visiblemente clara y diluible. En consecuencia, una formulación de acuerdo con la invención puede comprender un tampón de acetato y puede ser preparada a un pH de aproximadamente 5.

Ejemplo 5

Amiodarona HCl 50 mg/ml en acetato sódico 80 mM y 30% p/v de SBE7- β -CD.

Ingrediente	Cantidad	
Solución A	SBE7- β -CD	1,50 g
	Agua	q.s.
	Acetato sódico trihidrato	54,5 mg
	Ácido acético glacial	titulado a pH 4,5
Solución B	Amiodarona HCl	250 mg
	Metanol	2,5 ml

25 Se preparó una solución disolviendo 1,5 g de SBE7- β -CD y 54,5 mg de acetato sódico en agua suficiente para obtener una solución que contiene 30% p/v de SBE7- β -CD. El pH de la solución se ajustó en 4,5 con ácido acético glacial. La solución B fue preparada disolviendo 250 mg de amiodarona HCl en 2,5 mL de metanol. La solución A se calentó a 55° C y la solución B se añadió a la solución A con una agitación suave. La solución se mantuvo a 55° C

hasta que el metanol fue eliminado por evaporación. La solución se enfrió a temperatura ambiente dando por resultado una solución visiblemente clara que era diluible. En consecuencia, una formulación de acuerdo con la invención puede comprender un disolvente orgánico y un agente de tamponamiento.

Ejemplo 6

- 5 Amiodarona HCl 50 mg/ml en tampón de acetato 80 mM, pH 5,0, EDTA disódico al 0,1% y 30% p/v de SBE7-β-CD.

Ingredientes	Cantidad
Hidrocloruro de amiodarona	50 mg/ml
Acetato sódico trihidrato, USP	10,9 mg/ml
Ácido acético glacial, USP	titulado a un pH de 5,0
EDTA disódico, USP	1,0 mg/ml
SBE7-β-CD	300 mg/ml
Agua	qs hasta 5,0 ml

- 10 Se preparó una solución disolviendo 54,5 mg de acetato sódico, 5 mg de EDTA disódico y 1,5 g de SBE7-β-CD en aproximadamente 4 mL de agua. El pH se ajustó en 5,0 usando ácido acético glacial. La solución se calentó a 55° C y se añadieron 250 mg de amiodarona HCl con agitación. El mezclado se continuó hasta que la amiodarona estuvo completamente disuelta. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se añadió agua para llevar el volumen final a 5 mL. La solución era visiblemente clara.

Ejemplo 7

- Amiodarona HCl 50 mg/ml en una solución que contiene tampón de citrato 25 mM, pH 4,0 y 20% p/v de SBE7-β-CD.

Ingredientes	Cantidad
Hidrocloruro de amiodarona	50 mg/ml
Acido cítrico, monohidrato	3,22 mg/ml
Citrato sódico, dihidrato, USP	3,02 mg/ml
SBE7-β-CD	200 mg/ml
Agua	qs hasta 50 ml

- 15 Se preparó una solución disolviendo 161 mg de ácido cítrico, 151 mg de citrato sódico y 10 g de SBE7-β-CD en aproximadamente 35 mL de agua. La solución se calentó a 55° C y se añadieron 2,5 g de amiodarona HCl con agitación. La agitación se continuó hasta que la amiodarona estuvo completamente disuelta, y después la solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La solución se llevó al volumen final (50 mL) con agua. La solución resultante era visiblemente clara y diluible. La solución fue esterilizada por filtración a través de un filtro de 0,22 micrómetros (membrana hidrófila de poli(fluoruro de vinilideno) Durapore). En consecuencia, una solución de acuerdo con la invención puede comprender concentraciones bajas de una SAE-CD, p. ej. 20% en peso.

20 Ejemplo 8

- Amiodarona HCl 50 mg/ml en tampón de citrato 100 mM, pH 4,5 con 30% p/v de SBE7-β-CD.

Ingredientes	Cantidad
Hidrocloruro de amiodarona	50 mg/ml
Ácido cítrico, monohidrato, USP	9,66 mg/ml
Citrato sódico, dihidrato, USP	15,8 mg/ml
SBE7-β-CD	300 mg/ml
Agua	qs hasta 10 ml

- 25 Se preparó una solución disolviendo 96,6 mg de ácido cítrico, 158 mg de citrato sódico y 3 g de SBE7-β-CD en aproximadamente 7 mL de agua. La solución se calentó a 55° C, y se añadieron 500 mg de amiodarona HCl con agitación. La agitación se continuó hasta que la amiodarona estuvo completamente disuelta. La solución se enfrió después lentamente a la temperatura ambiente y se añadió agua para llevar el volumen a 10 mL. La solución resul-

tante tenía un valor del pH de 4,5 y era visiblemente clara y diluible. En consecuencia, una formulación de acuerdo con la invención puede comprender concentraciones de tampón más altas, especialmente tampón de citrato, p. ej. 100 mM, que las formulaciones de la técnica anterior.

Ejemplo 9

- 5 El pH de la solución obtenida en el Ejemplo 8 se ajustó en aproximadamente 5,5 usando solución 1N de hidróxido sódico. Se produjo una solución visiblemente clara. En consecuencia, puede ser preparada una formulación líquida de acuerdo con la invención a un pH que es próximo al pKa de la amiodarona.

Ejemplo 10

- 10 Amiodarona HCl 50 mg/ml en una solución que contiene fosfato sódico monobásico 114 mM y 30% p/v de SBE7-β-CD.

Ingredientes	Cantidad
Hidrocloruro de amiodarona	50 mg/ml
Fosfato sódico monobásico, USP	15,96 mg
SBE7-β-CD	300 mg
Agua	qs hasta 1,0 ml

- 15 Se preparó una solución disolviendo fosfato sódico monobásico y SBE7-β-CD en agua. La solución se calentó a 75° C y, con agitación, se añadió amiodarona HCl. La agitación se continuó hasta que la amiodarona estuvo completamente disuelta, y después la solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La solución (pH 4,5) se llevó a su volumen con agua para dar una solución visiblemente clara. El pH de la solución se ajustó en 5,5 usando solución 1N de hidróxido sódico. Se produjo una solución visiblemente clara que era diluible. En consecuencia, una formulación de acuerdo con la invención puede comprender tampón de fosfato a un pH próximo al pKa de la amiodarona. Además, una formulación de acuerdo con la invención puede ser preparada a temperatura elevada, p. ej. aproximadamente 75° C.

Ejemplo 11

- 20 Formulación sólida para reconstitución para dar una solución que contiene 50 mL de amiodarona HCl y 300 mg/mL de SBE7-β-CD.

- 25 Se preparó una solución en agua que contiene 7,5 g de SBE7-β-CD y 1,25 g de amiodarona HCl en un volumen total de 25 mL. El pH de la solución se ajustó en 4,5 con HCl concentrado o NaOH 10 N. La solución se filtró a través de un filtro de 0,22 micrómetros y se introdujeron en frascos partes alícuotas de 3 mL y se liofilizaron para dar formulaciones sólidas. El contenido de un frasco fue reconstituido con 3 mL de agua para dar una solución clara. En consecuencia, una formulación líquida hecha de acuerdo con la invención puede ser convertida en una formulación sólida reconstituible de acuerdo con la invención por eliminación de la mayor parte del agua de la formulación líquida.

Ejemplo 12

Amiodarona 50 mg/ml en tampón de citrato 50 mM, pH ~ 4,5, y sulfobutil éter 4-β-ciclodextrina (SBE4-β-CD).

- 30 Una parte alícuota de 3,8 mL de una solución que contiene 4,4 mL de ácido cítrico (50 mM) y 4,6 mL de citrato sódico (50 mM) se mezcló con 1200 mg de sulfobutil éter β-ciclodextrina, grado de sustitución ~ 4 (SBE4-β-CD) hasta que se disolvió. La solución se calentó a 55° C y se añadieron 200 mg de amiodarona HCl con agitación hasta que se disolvieron. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente y dio una solución clara. En consecuencia, una formulación de acuerdo con la invención puede comprender una SBE4-β-CD manteniendo al mismo tiempo una relación molar de SAE-CD a amiodarona $\geq 1,1 \pm 0,01$.

Ejemplo 13

- 40 Amiodarona HCl (50 mg (0,73 mM)) y SBE7-β-CD (335 mg; 1,54 mM) se combinaron y se disolvieron en un volumen total de 100 mL de agua. La solución clara resultante se secó bajo vacío. Se disolvió una parte alícuota de 50 mg del producto seco en 25 mL de tampón de fosfato 60 mM, pH 7, dando por resultado una solución clara. En consecuencia, a diferencia de la técnica anterior, puede prepararse un polvo reconstituible que contiene SAE-CD y tampón de fosfato.

Ejemplo 14

Amiodarona HCl 50 mg/ml en una solución que contiene tampón de citrato 25 mM, pH 4,0 y 15% p/v de SBE7-β-CD.

Ingredientes	Cantidad
Hidrocloruro de amiodarona	50 mg/ml
Ácido cítrico, monohidrato, USP	3,22 mg/ml
Citrato sódico, dihidrato, USP	3,02 mg/ml
SBE7-β-CD	150 mg/ml
Agua	qs hasta 10 ml

5 Se preparó una solución disolviendo 32,2 mg de ácido cítrico, 30,2 mg de citrato sódico y 1,5 g de SBE7-β-CD en aproximadamente 7 mL de agua. La solución se calentó a 55° C y se añadieron 500 mg de amiodarona HCl con agitación. La agitación se continuó hasta que la amiodarona estuvo completamente disuelta, y después la solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La solución se llevó al volumen final (10 mL) con agua. La solución resultante era visiblemente clara. La solución fue esterilizada por filtración a través de un filtro de 0,22 micrómetros (membrana hidrófila de poli(fluoruro de vinilideno) Durapore). La dilución a 1,5 mg/mL de amiodarona en una solución acuosa de dextrosa al 5% produjo una solución turbia. En consecuencia, puede prepararse una formulación de acuerdo con la invención que sea clara teniendo al mismo tiempo una relación molar de SAE-CD a amiodarona de $\leq 1,09 \pm 0,01$ y no siendo diluible con un líquido acuoso (que no comprende un agente de solubilización) a temperatura ambiente. Además, puede prepararse una formulación clara que comprende una baja concentración de SAE-CD, p. ej. aproximadamente 15% en peso.

Ejemplo 15

15 Amiodarona HCl 68,2 mg/ml en una solución que contiene tampón de citrato 25 mM, pH 3,5, y 23% p/v de SBE7-β-CD.

Ingredientes	Cantidad
Hidrocloruro de amiodarona	68,2 mg/ml
Ácido cítrico, monohidrato, USP	4,22 mg/ml
Citrato sódico, dihidrato, USP	2,41 mg/ml
SBE7-β-CD	230 mg/ml
Agua	qs hasta ~ 4,5 ml

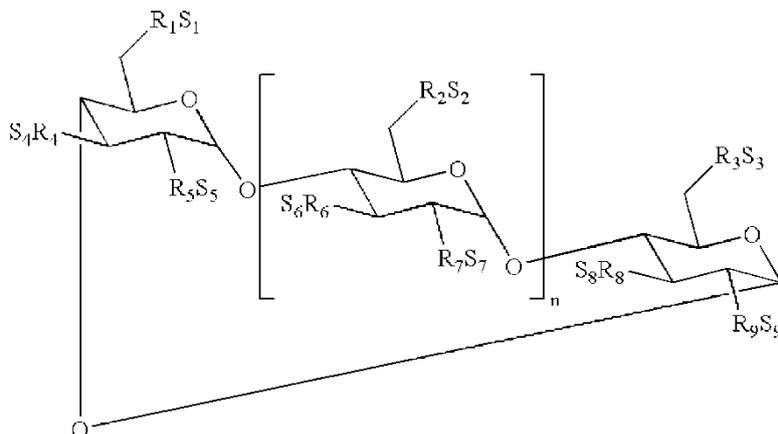
20 Se preparó una solución disolviendo 18,9 mg de ácido cítrico, 10,8 mg de citrato sódico y 1,0 g de SBE7-β-CD en aproximadamente 4 mL de agua. La solución se calentó a 55° C y se añadieron 305 mg de amiodarona HCl con agitación. La agitación se continuó hasta que la amiodarona estuvo completamente disuelta, y después la solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La solución se llevó al volumen final (~ 4,5 mL) con agua. La solución resultante era visiblemente clara y tenía una relación molar de SAE-CD a amiodarona de 1,02. La solución fue esterilizada por filtración a través de un filtro de 0,22 micrómetros (membrana hidrófila de poli(fluoruro de vinilideno) Durapore). La dilución a 1,5 mg/mL de amiodarona en una solución acuosa de dextrosa al 5% produjo una solución turbia. La formulación de diluyó a 1,5 mg/mL de amiodarona en una solución acuosa de dextrosa al 5% que contiene SBE7-β-CD 0,37 mM para producir una solución visiblemente clara (relación molar de SBE/amiodarona de 1,19). En consecuencia, una formulación líquida que es no diluible con agua o solución acuosa de dextrosa al 5% a aproximadamente 25° C o a temperatura ambiente puede hacerse diluible a temperatura ambiente usando un diluyente acuoso que comprende SAE-CD, siempre y cuando la relación molar final de SAE-CD a amiodarona sea aproximadamente $\geq 1,1$.

30 La transparencia de las soluciones expuestas en el presente texto se determinó mediante inspección visual; sin embargo, pueden llevarse a cabo otros métodos conocidos para determinar la transparencia de una solución. Otros métodos de ejemplo incluyen la espectrofotometría de transmitancia a una longitud de onda de 800 nm. Usando cualquiera de los métodos, se determinó que las soluciones preparadas de acuerdo con la invención son al menos visualmente claras. Un líquido claro generalmente no contendrá precipitado o puede contener precipitado presente
35 en una cantidad menor que o igual a aproximadamente 3% en peso de amiodarona o agente activo ionizable con ácido.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación líquida clara que comprende amiodarona, SAE-CD y un vehículo líquido acuoso, en la que la relación molar de SAE-CD a amiodarona es menor o igual que $1,09 \pm 0,01$ y mayor o igual que 0,3; el pH de la formulación líquida se aproxima a o es menor que el pKa de amiodarona, en la que la SAE-CD es un compuesto o una mezcla de compuestos de Fórmula 1

Formula 1



en la que: n es 5 o 6;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno de ellos independientemente -O- o un grupo -O-(alquileo C₂ - C₆) -SO₃, en donde al menos uno de los grupos R₁ y R₂ es independientemente un grupo -O-(alquileo C₂ - C₆) -SO₃;

S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ y S₉ son cada uno de ellos independientemente un catión aceptable farmacéuticamente.

2. La formulación según la reivindicación 1, en la que la formulación líquida es diluible con un vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable, caliente, un líquido acuoso que comprende SAE-CD o un líquido acuoso que comprende un agente solubilizante, jabón, detergente, tensioactivo, o agente potenciador de complejación para formar una formulación líquida diluida clara.

3. La formulación de la reivindicación 1 o 2, en la que al menos uno de R₁ y R₂ es independientemente un grupo -O-(CH₂)_mSO₃⁻, en donde m es 2 a 6.

4. La formulación de la reivindicación 3, en la que al menos uno de R₁ y R₂ es independientemente -CH₂CH₂CH₂SO₃⁻ o -OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻.

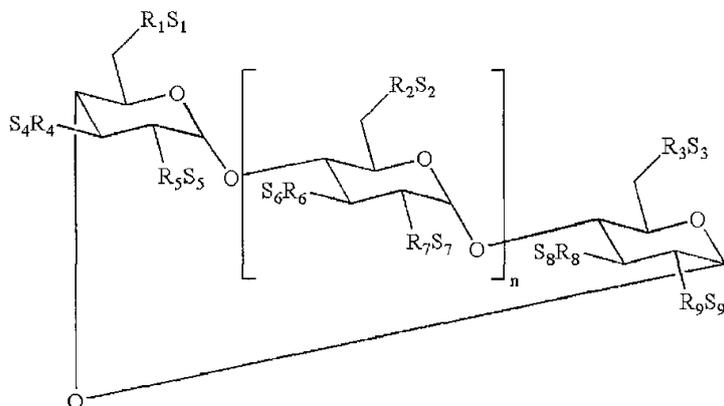
5. La formulación según cualquier reivindicación precedente, en la que la SAE-CD es SBE7-β-CD.

6. Un método de preparación de una formulación líquida clara, cuyo método comprende las etapas de:

a. proporcionar amiodarona, SAE-CD y un vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla, en donde la relación molar de SAE-CD a la amiodarona es menor que $1,09 \pm 0,01$ y mayor que o igual a 0,3;

b. calentar el vehículo líquido y / o la formulación líquida a una temperatura de al menos 45° C, formando de este modo la formulación líquida clara; en donde SAE-CD es un compuesto o mezcla de compuestos de la Fórmula 1

Formula 1



en la que: n es 5 o 6;

5 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ y R_9 son cada uno de ellos independientemente $-O-$ o un grupo $-O-$ (alquileo $C_2 - C_6$) $-SO_3^-$, en donde al menos uno de los grupos R_1 y R_2 es independientemente un grupo $-O-$ (alquileo $C_2 - C_6$) $-SO_3^-$; y

$S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6, S_7, S_8$ y S_9 son cada uno de ellos independientemente un catión aceptable farmacéuticamente.

7. El método de la reivindicación 6, en la que al menos uno de R_1 y R_2 es independientemente un grupo $-O-(CH_2)_mSO_3^-$, en donde m es 2 a 6.

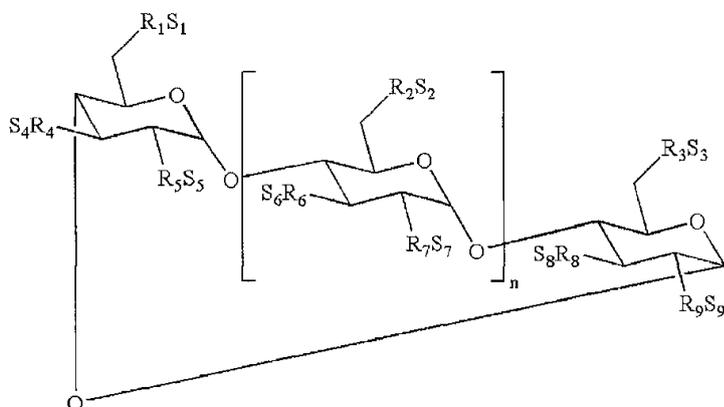
8. El método de la reivindicación 7, en la que al menos uno de R_1 y R_2 es independientemente $-CH_2CH_2CH_2SO_3^-$ o $-OCH_2CH_2CH_2CH_2SO_3^-$.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que la SAE-CD es SBE7- β -CD.

10. Una composición farmacéutica que comprende la formulación líquida clara que se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

11. Una formulación líquida clara que comprende amiodarona, SAE-CD y un vehículo líquido acuoso, en la que la relación molar de SAE-CD a amiodarona es menor o igual que $1,09 \pm 0,01$ y mayor o igual que 0,3; el pH de la formulación líquida se aproxima a o es menor que el pKa de amiodarona, en la que la SAE-CD es un compuesto o una mezcla de compuestos de Fórmula 1

Formula 1



en la que: n es 5 o 6;

20 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ y R_9 son cada uno de ellos independientemente $-O-$ o un grupo $-O-$ (alquileo $C_2 - C_6$) $-SO_3^-$, en donde al menos uno de los grupos R_1 y R_2 es independientemente un grupo $-O-$ (alquileo $C_2 - C_6$) $-SO_3^-$; y

25 $S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6, S_7, S_8$ y S_9 son cada uno de ellos independientemente un catión aceptable farmacéuticamente,

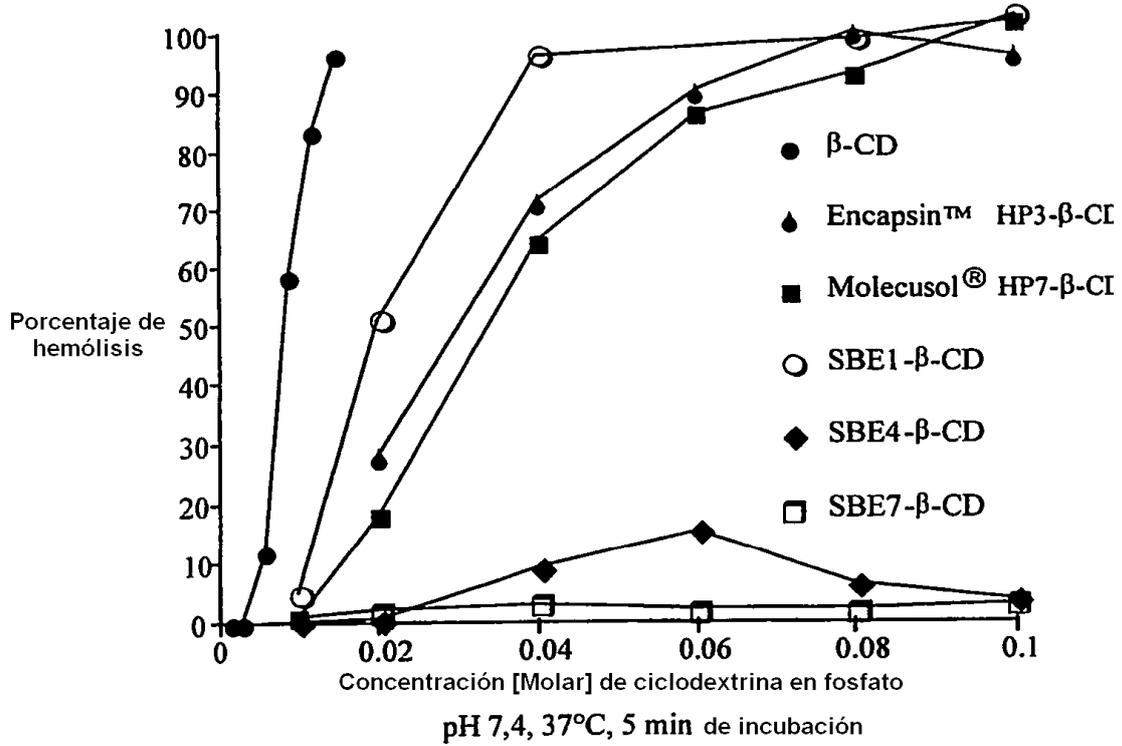
para uso en el tratamiento de trastornos cardíacos.

12. La formulación para uso de la reivindicación 11, en la que al menos uno de R_1 y R_2 es independientemente un grupo $-(CH_2)_mSO_3^-$, en donde m es 2 a 6.

5 13. La formulación para uso de la reivindicación 12, en la que al menos uno de R_1 y R_2 es independientemente $-CH_2CH_2CH_2SO_3^-$ o $-OCH_2CH_2CH_2CH_2SO_3^-$.

14. La formulación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en la que la SAE-CD es SBE7- β -CD.

FIG. 1



TECNICA ANTERIOR

FIG. 2

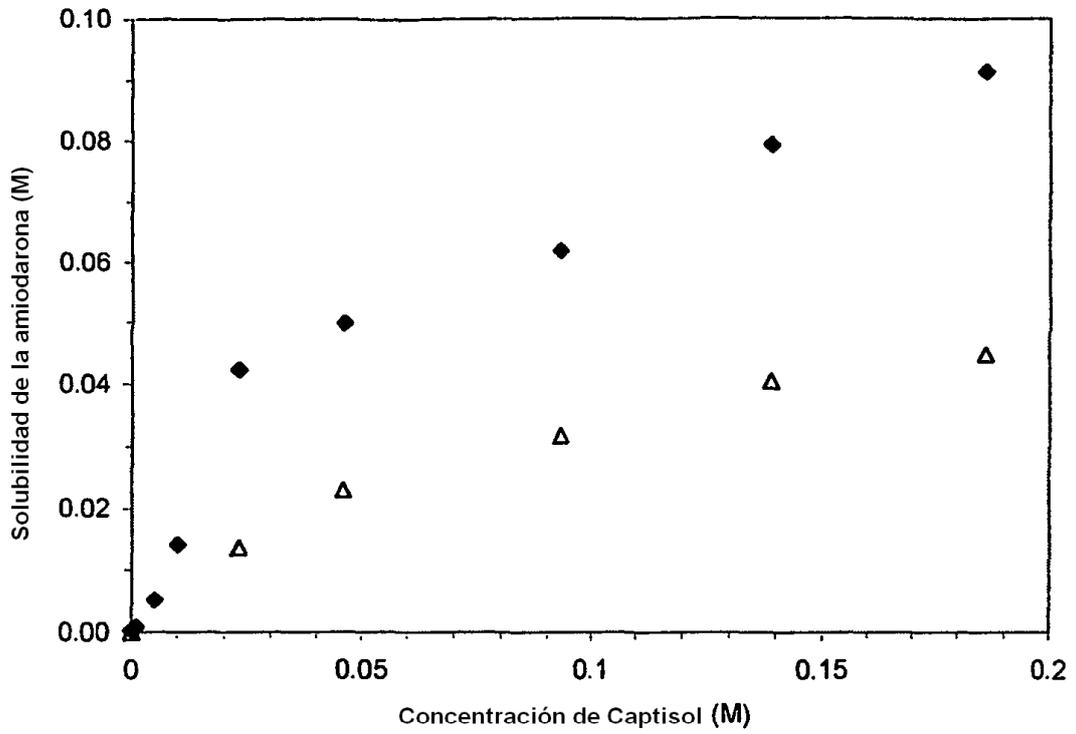


FIG. 3

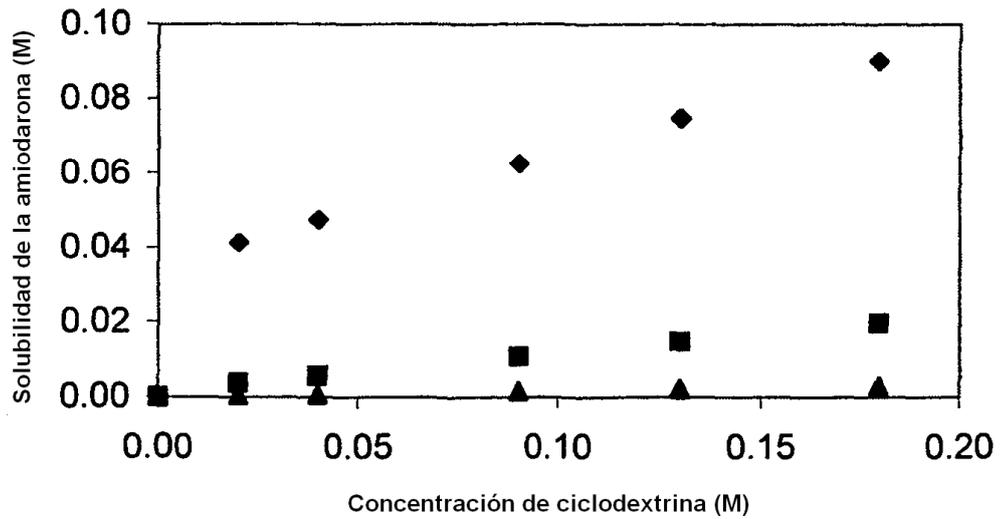


FIG. 4

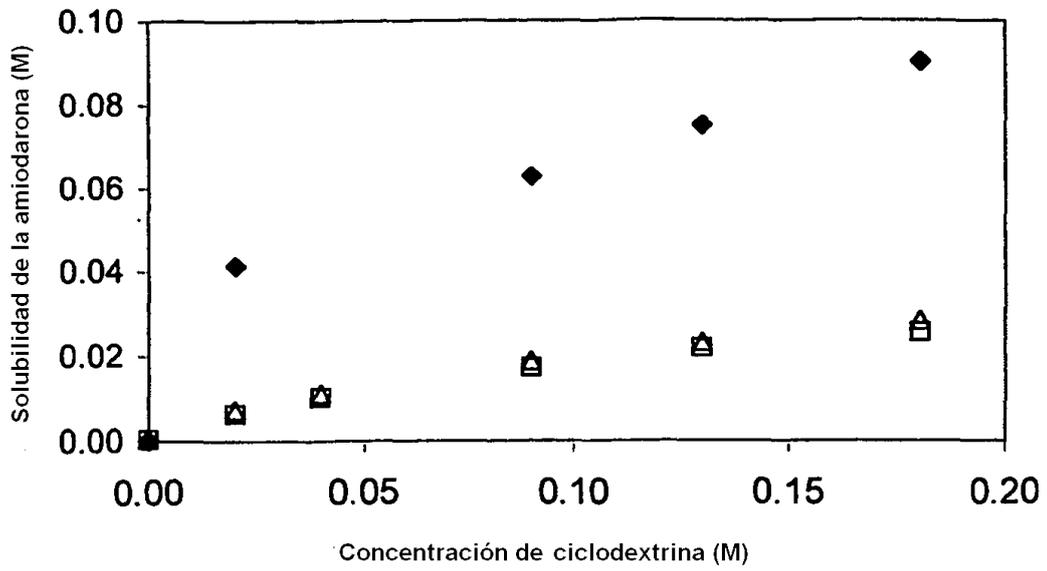


FIG. 5

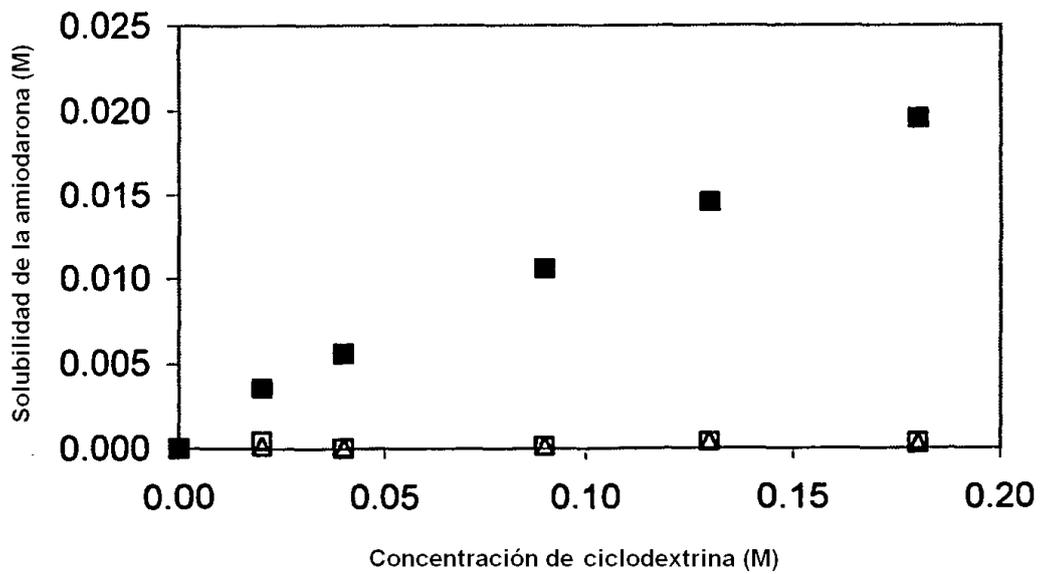


FIG. 6

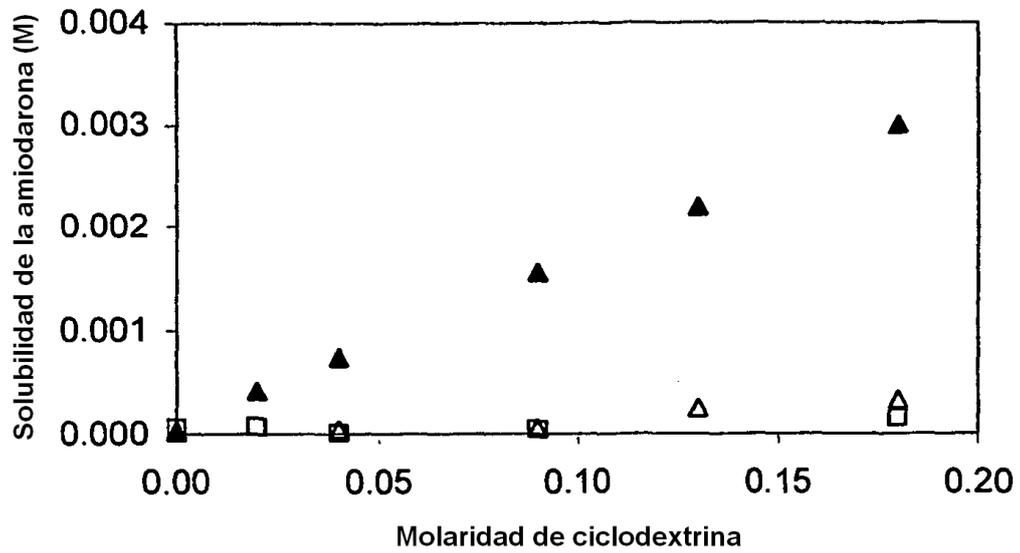


FIG. 7

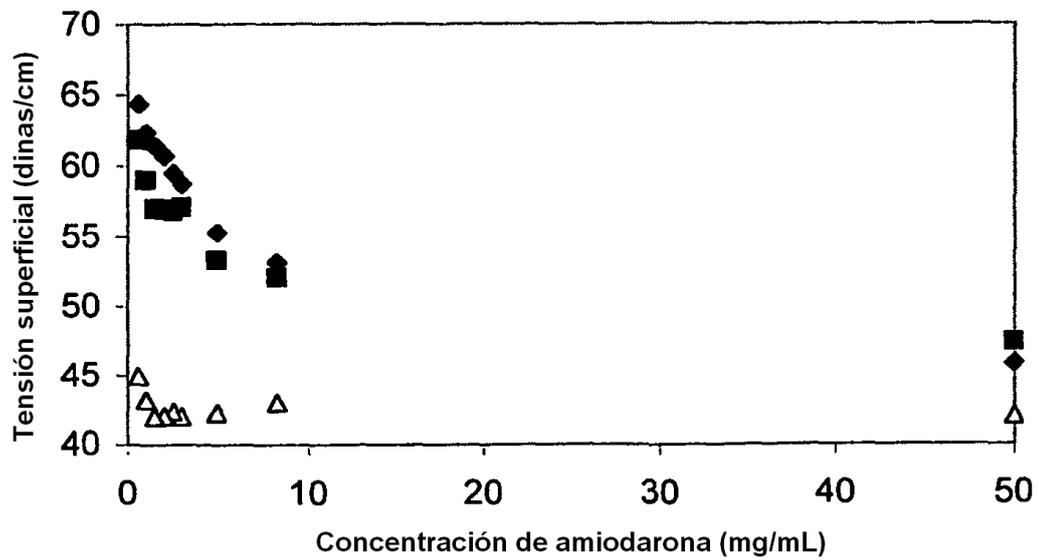


FIG. 8

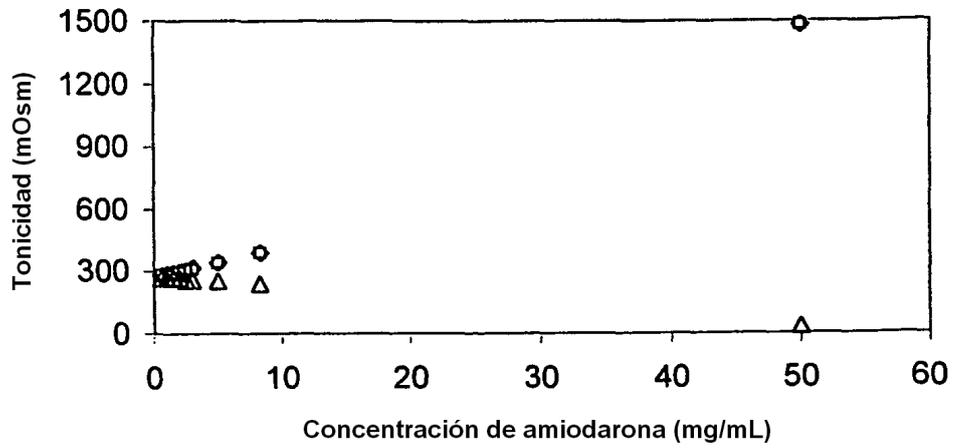


FIG. 9

