

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 804**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2008 E 08837079 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2219605**

54 Título: **Composiciones de codisolventes y métodos para la administración mejorada de agentes terapéuticos de dantroleno**

30 Prioridad:

09.10.2007 US 978626 P

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

22.09.2016

73 Titular/es:

**US WORLDMEDS LLC (100.0%)
4010 DUPONT CIRCLE SUITE 700
LOUISVILLE, KY 40207, US**

72 Inventor/es:

**MALKAWI, AHMAD;
AL-GHANANEEM, ABEER M.;
DELUCA, PATRICK y
DIGENIS, GEORGE A.**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 583 804 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

Composiciones de codisolventes y métodos para la administración mejorada de agentes terapéuticos de dantroleno

Sector de la técnica

5 La presente invención se refiere en general a un sistema de codisolvente para la formulación y producción de un agente farmacéutico con solubilidad aumentada. La presente invención también proporciona métodos de uso de sistemas de codisolvente de alcohol terc-butílico (TBA) en la formulación y producción de un agente farmacéutico con baja solubilidad. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas preparadas usando el sistema de codisolvente novedoso. En una realización, la invención proporciona un método de preparación de una formulación de dantroleno para uso intravenoso. El producto resultante tiene la capacidad de una rápida reconstitución del producto de dantroleno, lo que constituye una mejora significativa en la farmacoterapia de 10 pacientes que experimentan hipertermia maligna durante la cirugía.

Estado de la técnica

15 El dantroleno sódico (sal de sodio de 1=[[5-(p-nitrofenil)furfuriliden]=amino]hidantoína) se describe en la patente estadounidense n.º 3.415.821, incorporada en el presente documento como referencia en su totalidad. Puede usarse como relajante del músculo esquelético particularmente en el control de las manifestaciones de espasticidad clínica resultante de trastornos de neuronas superiores (Physicians' Desk Reference, 36ª edición, 1982). También se usa en la prevención y el tratamiento de hipertermia maligna en seres humanos (Friesen *et al.*, Can. Anaesth. Soc. J. 26:319-321, 1979).

20 En relación con el uso de dantroleno sódico en crisis hipertérmicas, se observó que había una eliminación de las arritmias que acompañan a tales crisis [Salata *et al.*, Effects of Dantrolene Sodium on the Electrophysiological Properties of Canine Cardiac Purkinje Fibers, J. Pharmacol. Exp. Ther. 220(1):157-166 enero de 1982], incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad. El dantroleno sódico es útil como agente antiarrítmico cardíaco en animales de sangre caliente hipotérmicos y normotérmicos tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4.543.359, incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad.

25 También se sabe que el dantroleno sódico previene o reduce la arritmia en animales de sangre caliente hipotérmicos y normotérmicos. En particular, el dantroleno sódico es eficaz en el tratamiento de taquicardias supraventriculares, en la supresión de respuestas lentas en tejidos infartados y en la abolición de latidos prematuros ventriculares o taquicardias que se originan en estos tejidos, y en la corrección de las alteraciones del ritmo ventricular debido a reentrada.

30 La hipertermia maligna tenía una tasa de mortalidad de casi el 80 por ciento en el momento en el que se identificó en 1960. El tratamiento consistía sólo en el enfriamiento del paciente y el tratamiento de los síntomas específicos, pero no en la causa subyacente. Desde 1979, el fármaco antídoto de dantroleno sódico ha estado disponible para el tratamiento de hipertermia maligna y ha contribuido enormemente a una disminución drástica en la mortalidad. El síndrome debe identificarse y tratarse pronto para lograr un desenlace exitoso.

35 El dantroleno sódico para inyección viene como un polvo seco que debe disolverse en agua estéril antes de la inyección. Generalmente, se suministra en pequeños recipientes de vidrio que contienen suficiente polvo como para dar de aproximadamente 16 a aproximadamente 20 mg del fármaco activo.

40 Aunque la mayoría de los casos de hipertermia maligna responden a 2,5-4,0 mg/kg de dantroleno inicialmente, algunos pacientes necesitan significativamente más para controlar el episodio. Además, el recrudescimiento es una posibilidad en el plazo de los primeros pocos días de tratamiento. Finalmente, debido a la necesidad de tratamiento continuado durante al menos 48 horas tras la hipertermia maligna a una dosis de aproximadamente 1 mg/kg cada 4 horas, la Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS) recomienda que se disponga de 36 viales.

45 El principio farmacéutico activo (API) (DS) experimenta descomposición hidrolítica lenta en medios acuosos. Esta degradación se acelera a valores de pH superiores (alcalinos) y se potencia por temperaturas elevadas. Por tanto, estas condiciones deben evitarse tanto como sea posible durante la producción del producto final (DS-IV).

50 La insolubilidad de DS en agua hace necesaria su disolución a un pH considerablemente más alto que su valor de pKa. El pH superior de su requisito de formulación da como resultado: a) la hidrólisis alcalina (pérdida de potencia) de DS, y b) la susceptibilidad de su disolución a dióxido de carbono durante su introducción en viales (llenado de viales). El dióxido de carbono atmosférico (CO₂) parece interactuar con el contenido alcalino (por ejemplo, NaOH) de los viales llenos dando como resultado la reducción del pH de su disolución lo que da como resultado un posible efecto no deseado en la formulación de DS. Por tanto, los dos fenómenos anteriores requieren que la disolución del DS (API) en el momento de su procedimiento de formulación y la posterior introducción de su disolución en viales se acelere antes del comienzo de su secado por congelación.

55 Hay una necesidad significativa en la técnica de una formulación satisfactoria de dantroleno sódico con mayor

solubilidad en una formulación que permanezca suficientemente estable para su uso práctico.

- La presente invención enseña el uso de un sistema novedoso de codisolvente de disolvente orgánico/agua que reduce (a) el tiempo de congelación de la formulación de DS-IV, (b) su tiempo de secado por congelación y (c) el tiempo de reconstitución del producto de DS-IV.
- 5 Una reconstitución más rápida del producto de DS-IV proporciona una mayor ventaja farmacoterapéutica en el tratamiento de pacientes que presentan el estado potencialmente mortal de hipertermia maligna (MH) mientras se someten a cirugía. En promedio, estos pacientes requieren generalmente una infusión intravenosa (IV) rápida de nueve a diez (9-10) viales de producto de DS-IV, generalmente que comprenden desde aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso del paciente, y cada uno reconstituido con aproximadamente 60 ml de agua estéril para inyección (WFI) (véase, por ejemplo, Merck Manual, 18ª edición, 2006).
- 10 En muchos casos, el número de viales de DS-IV usados oscila entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 pero puede ser incluso más. Se han registrado casos de MH que requieren hasta 36 viales de DS-IV. El periodo de tiempo para reconstituir los 10-36 viales necesarios (a aproximadamente 1 a 3 min cada uno) crea un problema significativo al considerar que la muerte por MH puede producirse en un tiempo tan corto como 30 min desde la aparición.
- 15 Los sistemas de codisolventes orgánicos engloban una amplia variedad de disolventes orgánicos (ejemplos: alcohol terc-butílico, etanol, n-propanol, n-butanol, isopropanol, acetato de etilo, acetona, acetato de metilo, metanol, tetracloruro de carbono, dimetilsulfóxido, clorobutanol, ciclohexano y ácido acético).

La formulación de Caverject™ (alprostadil) (Pfizer) es un ejemplo de producto inyectable comercializado estéril que se ha secado por congelación a partir de una disolución de TBA-agua. La tabla 1 enumera varios ejemplos de preparaciones secadas por congelación que usan sistemas de codisolventes.

20

Tabla 1. Ejemplos de compuestos secados por congelación con sistema de codisolvente.

Fármaco	Sistema de codisolvente	Referencia
Alprostadil (CAVERJECT® S.Po.)	terc-butanol al 20% v/v/agua	Teagarden <i>et al.</i> , 1998a
Aplidina	terc-butanol al 40% v/v/agua	Nuijen <i>et al.</i> , 2000
Amoxicilina sódica	terc-butanol al 20% v/v/agua	Tico Grau <i>et al.</i>
Sulfato de gentamicina	terc-butanol/agua	Baldi <i>et al.</i> , 1994
N-Ciclodexil-N-metil-4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo-[2,1-b]quinazolin-7-il)oxibutiramida con ácido ascórbico	50% v/v terc-butanol/agua	Benjamin y Visor, 1989
Ciclohexano-1,2-diamina	terc-butanol	Tanno <i>et al.</i> , 1990
Fructosa-1,6-difosfato complejo de Pi (II)	terc-butanol/agua	Sullivan y Marangos, 1998
Anamicina	terc-butanol/dimetilsulfóxido/agua	Zou <i>et al.</i> , 1999
Cefalotina sódica	alcohol isopropílico al 5% p/p/agua	Koyama <i>et al.</i> , 1988
Cefalotina sódica	etanol al 4%, metanol al 4% o acetona al 4%/agua	Cise y Roy, 1981
Acetato de prednisolona/poli(ácido glicólico)	tetracloruro de carbono/hexafluoroacetona sesquihidratada	de DeLuca <i>et al.</i> , 1989a
Mesilato de gabexato	etanol/agua	Kamijo <i>et al.</i> , 1987
Clorhidrato de piraubidina	etanol/agua	Kaneko <i>et al.</i> , 1993
Progesterona, coroneno, fluasterono, fenitoína	clorobutanol hemihidratado/dimetilsulfona	Tesconi <i>et al.</i> , 1999
Poli(lactida-co-glicolida)	ácido acético	Meredith <i>et al.</i> , 1996
Dioleoilfosfatidilcolina y dioleoilfosfatidilglicerol	ciclohexano	Felgner y Eppstein, 1991
Bromuro de vecuronio	acetonitrilo	Jansen, 1997
Inhibidor de tripsina pancreática bovina	dimetilsulfóxido/agua al 1%	Desay y Klibanov, 1995

Objeto de la invención

La presente invención se refiere generalmente a un sistema de codisolvente para la formulación y producción de dantroleno sódico con solubilidad aumentada. Esta invención también se refiere generalmente a un método de secado por congelación de una formulación farmacéutica usando un sistema de codisolvente.

25

La presente invención también proporciona métodos de uso de sistemas de codisolventes de alcohol terc-butílico (TBA) en la formulación y producción de un agente farmacéutico con baja solubilidad. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas preparadas usando el sistema de codisolvente novedoso.

En una realización, la invención proporciona un método de preparación de formulaciones de dantroleno sódico (DS) para uso intravenoso (DS-IV). Esta reconstitución sustancialmente instantánea del producto de DS-IV constituye una mejora significativa en la farmacoterapia de pacientes que experimentan hipertermia maligna durante la cirugía. En

30

una realización, esta disolución sustancialmente completa se logra en menos de aproximadamente 30 segundos. En una realización, esta disolución sustancialmente completa se logra en de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 segundos.

5 En una realización, la presente invención proporciona la producción del producto de DS-IV que implica tres (3) etapas principales. Éstas son las siguientes:

1. Formulación del principio farmacéutico activo (API) de dantroleno sódico a un pH alcalino.

2. Adición de un codisolvente para preparar la disolución de DS; y llenar los viales que contienen la disolución (disolución de "llenado") que va a liofilizarse.

3. Un ciclo de liofilización de la disolución de DS para producir el producto de DS-IV estéril secado por congelación.

10 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas estables de dantroleno sódico, en particular dantroleno sódico liofilizado y a su uso en el tratamiento de diversos estados patológicos, especialmente enfermedades neurales e hipertermia maligna y otros estados que implican fiebre alta.

15 Una realización de la invención es una preparación liofilizada de dantroleno sódico que comprende de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 0,3% de dantroleno sódico tras su reconstitución. Otra realización de la invención es una preparación liofilizada de dantroleno sódico que comprende de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 0,1% de dantroleno sódico tras su reconstitución. Aún otra realización de la invención es una preparación liofilizada de dantroleno sódico que comprende de aproximadamente el 0,015% a aproximadamente el 0,05% de dantroleno sódico tras su reconstitución.

20 En aspectos preferidos de la invención, la forma de dosificación puede ser de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg de dantroleno sódico, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg de dantroleno sódico, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg de dantroleno sódico y aproximadamente 20 mg de dantroleno sódico.

25 Aún otra realización de la invención es una forma de dosificación farmacéutica que incluye una preparación liofilizada de dantroleno sódico que contiene no más de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 1%, preferiblemente del 0,6% a aproximadamente el 0,7%, de DS-IV (p/p). En determinadas realizaciones, las formas de dosificación pueden ser de aproximadamente 5 a aproximadamente 720 mg de dantroleno sódico, de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mg de dantroleno sódico, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg de dantroleno sódico y de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 22 mg de dantroleno sódico.

30 El disolvente orgánico es butanol terciario, también conocido como TBA, t-butanol, alcohol terc-butílico o alcohol butílico terciario, solo o en combinación con uno o más disolventes adicionales. En otra realización, el disolvente orgánico comprende al menos el 20, el 30, el 40, el 50, el 60, el 70, el 80, el 90, el 95, el 98, el 99 o más por ciento (v/v) de alcohol en combinación con uno o más disolventes adicionales. En otra realización, el disolvente orgánico comprende al menos el 30 por ciento (v/v) de butanol terciario en combinación con uno o más alcoholes adicionales.

35 En una realización, el producto de dantroleno sódico puede reconstituirse sustancialmente en un portador en menos de aproximadamente 10, 8, 5, 4, 3, 2 ó 1 minuto(s). En otra realización, el producto de dantroleno sódico puede reconstituirse sustancialmente en un portador en menos de aproximadamente 30 segundos. En otra realización, el producto de dantroleno sódico puede reconstituirse sustancialmente en un portador en menos de aproximadamente 20 segundos. En otra realización, el producto de dantroleno sódico puede reconstituirse sustancialmente en un portador en aproximadamente 10-20 segundos.

Un aspecto de esta realización es el polvo liofilizado producido a partir de la dispersión o disolución de preliofilización.

45 La invención también da a conocer métodos para preparar una preparación liofilizada de dantroleno sódico que incluye disolver dantroleno sódico en una concentración estabilizante de un disolvente de alcohol de entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 99,9% (alcohol v/v para formar una disolución de preliofilización; y liofilizar la disolución de preliofilización; en el que la preparación liofilizada de dantroleno sódico preparada a partir de tales métodos comprende un excipiente.

50 Otras concentraciones de alcohol incluyen de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 99%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 35%. Concentraciones de alcohol preferidas son de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 30%.

El alcohol es butanol terciario (alcohol butílico terciario o TBA). En otra realización, la concentración de butanol terciario es de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 30%. En otra realización, la concentración de

butanol terciario es de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%. En otra realización, la concentración de butanol terciario es de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 10%. Un aspecto de esta realización es la adición de excipientes antes de la liofilización. En una realización, los excipientes son manitol, hidróxido de sodio (NaOH) o mezclas de los mismos.

- 5 En una realización, las concentraciones preliofilizadas de dantroleno sódico son de desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 50 mg/ml. En otra realización, las concentraciones preliofilizadas de dantroleno sódico son de desde aproximadamente 0,2 mg/ml hasta aproximadamente 10 mg/ml. En otra realización, las concentraciones preliofilizadas de dantroleno sódico son de desde aproximadamente 0,2 mg/ml hasta aproximadamente 5 mg/ml. En aún otra realización, las concentraciones preliofilizadas de dantroleno sódico son de desde aproximadamente 0,2 mg/ml hasta aproximadamente 1 mg/ml.

En una realización de la invención, se proporciona un método para preparar una preparación liofilizada de dantroleno sódico que comprende a) disolver dantroleno sódico en una disolución de agua y disolución de codisolvente orgánico que comprende entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 99% (v/v) de codisolvente orgánico para formar una disolución de preliofilización; y b) liofilizar la disolución de preliofilización.

- 15 En otra realización, la liofilización de la disolución de preliofilización comprende

i) enfriar la disolución de preliofilización hasta una temperatura que puede formar una disolución congelada;

ii) mantener la disolución congelada a una temperatura que puede formar una disolución congelada, durante un tiempo suficiente para congelar sustancialmente las disoluciones;

iii) elevar la temperatura de la disolución congelada hasta una temperatura de secado primario;

- 20 iv) mantener a una temperatura de secado primario a una temperatura y durante un tiempo suficientes para formar un producto liofilizado sustancialmente secado;

v) opcionalmente elevar la temperatura de la disolución "secada" hasta una temperatura de secado secundario; y

vi) opcionalmente mantener a la temperatura de secado secundario a una temperatura y durante un tiempo suficientes para formar una preparación liofilizada sustancialmente secada de dantroleno sódico.

- 25 En otra realización de la invención, se proporciona una formulación estable y liofilizada de dantroleno sódico preparada mediante el procedimiento que comprende a) disolver dantroleno sódico en una disolución de agua y disolución de codisolvente orgánico que comprende entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 99% (v/v) de codisolvente orgánico para formar una disolución de preliofilización; y b) liofilizar la disolución de preliofilización.

- 30 En otra realización, la liofilización de la disolución de preliofilización comprende: i) congelar la disolución de preliofilización hasta una temperatura por debajo de aproximadamente -20°C durante un tiempo suficiente para congelar sustancialmente la disolución; ii) secar la disolución congelada a una temperatura de secado de entre aproximadamente -60°C y aproximadamente 30°C para formar una preparación liofilizada de dantroleno sódico.

- 35 En otra realización, la liofilización de la disolución de preliofilización comprende: i) congelar la disolución de preliofilización hasta una temperatura por debajo de aproximadamente -40°C durante un tiempo suficiente para congelar sustancialmente la disolución; ii) secar la disolución congelada a una temperatura de secado de entre aproximadamente -50°C y aproximadamente 30°C durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 horas para formar una preparación liofilizada de dantroleno sódico.

- 40 En otra realización, la liofilización de la disolución de preliofilización comprende: i) congelar la disolución de preliofilización hasta una temperatura por debajo de aproximadamente -40°C para formar una disolución congelada; ii) mantener la disolución congelada a o por debajo de -40°C durante al menos 2 horas; iii) elevar la temperatura de la disolución congelada hasta una temperatura de secado primario de entre aproximadamente -40°C y aproximadamente 30°C para formar una disolución secada; iv) mantener durante de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 horas; v) elevar la temperatura de la disolución secada hasta una temperatura de secado secundario de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 40°C; y vii) mantener durante de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 horas para formar una preparación liofilizada de dantroleno sódico.

En otra realización, el ciclo de liofilización incluye comenzar con la disolución de preliofilización a una temperatura de estante para la carga de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, de aproximadamente 5°C a aproximadamente 25°C, de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C.

- 50 En otra realización, el ciclo de liofilización incluye terminar con una descarga a de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, de aproximadamente 5°C a aproximadamente 25°C, de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C, en un recipiente farmacéuticamente aceptable que está herméticamente sellado.

En otra realización, el ciclo de liofilización incluye en el que la presión es de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 micrómetros, de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 micrómetros, de

aproximadamente 100 a aproximadamente 150 micrómetros a lo largo de todo el secado primario y de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 micrómetros, de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 micrómetros, de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 micrómetros a lo largo de todo el secado secundario.

- 5 Otra realización de la invención es el polvo o la preparación liofilizada obtenida a partir de los métodos de preparación de una preparación liofilizada de dantroleno sódico dados a conocer en el presente documento.

Se da a conocer un tratamiento de un estado médico en un paciente que implica administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención en donde el estado es propenso al tratamiento con la composición farmacéutica.

- 10 Se incluye en las invenciones el uso de las composiciones farmacéuticas o preparaciones farmacéuticas de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado médico, tal como se define en el presente documento, en un paciente que implica administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención en donde el estado es propenso al tratamiento con la composición farmacéutica.

- 15 También se dan a conocer tratamientos en los que las composiciones farmacéuticas de la invención están en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales en donde el agente adicional se administra antes, simultáneamente o posteriormente a la administración de la composición farmacéutica de la invención.

- 20 La invención también engloba una forma de dosificación farmacéutica de dantroleno en la que la forma de dosificación comprende un vial u otro recipiente farmacéuticamente aceptable. Las concentraciones preferidas de dantroleno sódico incluyen de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg/recipiente, aproximadamente 5-50 mg/recipiente, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg/recipiente y de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg/recipiente.

- 25 Estos métodos pueden emplear los compuestos de esta invención en una monoterapia o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Tales terapias de combinación incluyen la administración de los agentes en una única forma de dosificación o en múltiples formas de dosificación administradas al mismo tiempo o a tiempos diferentes.

- 30 En otra realización, el compuesto farmacéutico activo comprende además al menos un agente adicional seleccionado de anestésicos generales; fármacos hipnóticos/sedantes/antiansiedad; antiepilépticos; agentes antipiréticos/analgésicos/antiinflamatorios; agentes analépticos/antihipnóticos; fármacos antiparkinsonianos; fármacos psicotrópicos/neurotrópicos; fármacos del SNC; anestésicos locales; relajantes del músculo esquelético; fármacos autónomos; antiespasmódicos; fármacos contra el vértigo; fármacos de los órganos de los sentidos; cardiotónicos; fármacos antiarrítmicos; diuréticos; fármacos antihipertensivos; vasoconstrictores; vasodilatores; fármacos cardiovasculares; estimulantes respiratorios; antitusivos; expectorantes; broncodilatadores; fármacos antidiarreicos/fármacos para controlar la función intestinal; remedios para la úlcera péptica; fármacos gástricos/digestivos; laxantes/lavativas; colagogos; fármacos gastrointestinales; fármacos de hormonas tiroideas/paratiroideas; fármacos de esteroides anabólicos; fármacos de corticosteroides; fármacos de hormonas masculinas; fármacos de estrógeno/progestina; fármacos de hormonas; fármacos del tracto urinario; oxitócicos; vitaminas; hemostásicos; anticoagulantes; remedios para enfermedades hepáticas; antidotos; artrifugos; antidiabéticos; fármacos del metabolismo; fármacos antitumorales; agentes antialérgicos; antibióticos; fármacos de sulfá; fármacos contra la tuberculosis; antilepróticos; agentes antimicrobianos sintéticos; agentes antivirales; fármacos quimioterápicos; antihelmínticos; y narcóticos.

- 45 En otra realización, el compuesto farmacéutico activo es una disolución hipertónica que contiene además al menos un agente adicional seleccionado de nucleósidos de adenina, nucleótidos, aminoácidos, manitol, vitamina C, glutatión, vitamina E, magnesio, dantroleno, corticosteroides, promazina, nicolina, 21-aminoesteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del calcio y agentes de apertura de canales de K-ATP.

Estas y otras realizaciones de la invención se describen a continuación en el presente documento o resultan evidentes para los expertos habituales en la técnica basándose en las siguientes divulgaciones.

Descripción de las figuras

- 50 Esta invención, tal como se define en las reivindicaciones, puede entenderse mejor con referencia a los siguientes dibujos:

- 55 La figura 1 muestra un diagrama esquemático del procedimiento de formulación para el enfriamiento y la adición de codisolvente. El diagrama es una representación gráfica del procedimiento de formulación para la preparación del producto de DS-IV secado por congelación rápidamente reconstituido usando un sistema de codisolvente de TBA-acuoso. El mezclado y enfriamiento se logra tal como sigue: A una disolución acuosa (WFI) de manitol que contiene suficiente NaOH como para llevar el pH a 10,1-10,3 a 50°C, se le añade DS (API). El mezclado a 50°C continúa durante 20 minutos. A esto le sigue un periodo de enfriamiento hasta 25°C cuando se añade TBA.

En la siguiente descripción de las realizaciones ilustradas, se hacen referencias a los dibujos adjuntos, que forman una parte de la misma, y en los que se muestran a modo de ilustración diversas realizaciones en las que la invención puede ponerse en práctica. Se entiende que pueden utilizarse otras realizaciones y pueden hacerse cambios estructurales y funcionales sin apartarse del alcance de la presente invención.

5 Descripción detallada de la invención

Debe indicarse que tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/a", "y", y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los mismos significados que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento en la práctica o las pruebas de la presente invención, se describen ahora los métodos, dispositivos y materiales preferidos. Todas las referencias, publicaciones, patentes, solicitudes de patente y materiales comerciales mencionados en el presente documento se incorporan en el presente documento como referencia para todos los fines incluyendo para describir y dar a conocer las líneas celulares, los vectores y las metodologías que se notifican en las publicaciones que podrían usarse en relación con la invención. Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que la invención no tiene derecho a anteceder a tal divulgación en virtud de la invención anterior.

Con el fin de proporcionar una comprensión clara y sistemática de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, incluyendo el alcance dado a tales términos, se proporcionan las siguientes definiciones:

La memoria descriptiva contiene las siguientes abreviaturas: principio farmacéutico activo (API), dantroleno sódico (DS), dantroleno sódico intravenoso (DS-IV), generalmente reconocido como seguro (GRAS), hidróxido de potasio (KOH), hipertermia maligna (MH), hidróxido de sodio (NaOH), alcohol butílico terciario, t-butanol, butanol terciario o alcohol terc-butílico (TBA) y Farmacopea de los Estados Unidos (USP).

El término "administración" de los compuestos farmacéuticamente activos y las composiciones farmacéuticas definidas en el presente documento incluye uso sistémico, tal como mediante inyección (especialmente por vía parenteral), infusión intravenosa, supositorios y administración oral de los mismos, así como aplicación tópica de los compuestos y las composiciones. La administración intravenosa se prefiere particularmente en la presente invención.

"Mejorar" o "mejora" significa una atenuación del efecto perjudicial o la gravedad de la enfermedad en el sujeto que recibe la terapia, determinándose la gravedad de la respuesta por medios que se conocen bien en la técnica.

Por "compatible" en el presente documento quiere decirse que los componentes de las composiciones que comprenden la presente invención pueden mezclarse sin interactuar de una manera que disminuiría sustancialmente la eficacia del compuesto farmacéuticamente activo en condiciones de uso habituales.

Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad no tóxica pero suficiente del agente para proporcionar el resultado biológico deseado. Este resultado puede ser una reducción y/o un alivio de los signos, los síntomas o las causas de una enfermedad, tal como enfermedades neurales e hipertermia maligna, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Tales cantidades se describen a continuación. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarla un experto habitual en la técnica usando experimentación de rutina.

Tal como se usa en el presente documento, el término "excipiente" significa las sustancias usadas para formular principios farmacéuticos activos (API) para dar formulaciones farmacéuticas; en una realización preferida, un excipiente no disminuye ni interfiere con el efecto terapéutico primario del API. Preferiblemente, un excipiente es terapéuticamente inerte. El término "excipiente" engloba portadores, diluyentes, vehículos, solubilizantes, estabilizadores, agentes de carga, agentes de ajuste del pH ácidos o básicos y aglutinantes. Los excipientes también pueden ser las sustancias presentes en una formulación farmacéutica como resultado indirecto o involuntario del procedimiento de fabricación. Preferiblemente, los excipientes están aprobados o se consideran seguros para su administración a seres humanos y animales, es decir, sustancias GRAS (generalmente consideradas como seguras). Las sustancias GRAS se enumeran por la Food and Drug Administration en el Code of Federal Regulations (CFR) en 21 CFR 182 y 21 CFR 184, incorporados en el presente documento como referencia. En una realización, los excipientes incluyen, pero no se limitan a, hexitoles, incluyendo manitol y similares así como hidróxidos de sodio o potasio (NaOH o KOH) y mezclas de los mismos.

Tal como se usan, en el presente documento, el término "formular" se refiere a la preparación de un fármaco; por ejemplo, dantroleno, en una forma adecuada para su administración a un paciente mamífero, preferiblemente un ser humano. Por tanto, "formulación" puede incluir la adición de excipientes, diluyentes o portadores y agentes de ajuste del pH farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usa en el presente documento, el término "polvo liofilizado" o "preparación liofilizada" se refiere a

cualquier material sólido obtenido mediante liofilización, es decir, secado por congelación de una disolución acuosa. La disolución acuosa puede contener un disolvente no acuoso, es decir una disolución compuesta por un disolvente acuoso y uno o más disolventes no acuosos. En una realización, una preparación liofilizada es una en la que el material sólido se obtiene mediante secado por congelación de una disolución compuesta por un disolvente acuoso y uno o más disolventes no acuosos. En una realización, el disolvente no acuoso es un alcohol. En una realización específica, el disolvente no acuoso comprende al menos butanol. En una realización específica, el disolvente no acuoso comprende al menos alcohol terc-butílico.

El término “disolvente orgánico” significa un material orgánico, habitualmente un líquido, que puede disolver otras sustancias. Tal como se usa en el presente documento, “cantidad traza de un disolvente orgánico” significa una cantidad de disolvente que es igual a o está por debajo de los niveles recomendados para productos farmacéuticos, por ejemplo, tal como se recomienda en las directrices de la ICH (International Conferences on Harmonization, Impurities-Guidelines for Residual Solvents. Q3C. Federal Register. 1997; 62(247):67377). El límite inferior es la cantidad más pequeña que puede detectarse.

Por “farmacéuticamente aceptable” o “farmacológicamente aceptable” quiere decirse un material que no es indeseable biológicamente o de otra forma, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin provocar ningún efecto biológico indeseable o interaccionar de una manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

Tal como se usa en el presente documento, un “portador farmacéuticamente aceptable” es un material que no es tóxico y generalmente es inerte y no afecta a la funcionalidad de los principios activos de manera adversa. Se conocen bien en la técnica ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables y algunas veces se denominan diluyentes, vehículos o excipientes. Los portadores pueden ser de naturaleza orgánica o inorgánica. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden estar presentes en las presentes formulaciones liofilizadas pueden ser gelatina, lactosa, almidón, manteca de cacao, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, goma arábiga, alginatos, celulosa, talco, estearato de magnesio, monolaurato de polioxietileno-sorbitano, polivinilpirrolidona (PVP) y otros portadores farmacéuticos comúnmente usados. En una realización, el portador farmacéutico comprende manitol. Además, la formulación puede contener cantidades minoritarias de agentes de ajuste del pH tales como hidróxido de sodio (NaOH) y aditivos tales como agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes espesantes o gelificantes, emulsionantes, agentes humectantes, tampones, estabilizadores y conservantes tales como antioxidantes.

Por “pH fisiológico” o un “pH en el intervalo fisiológico” quiere decirse un pH en el intervalo de aproximadamente 7,2 a 8,0 incluidos, más normalmente en el intervalo de aproximadamente 7,2 a 7,6 incluidos.

El término “composición farmacéutica” tal como se usa en el presente documento significará una composición que se prepara en condiciones tales que es adecuada para su administración a seres humanos, por ejemplo, se prepara en condiciones de GMP y contiene excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sin limitación, estabilizadores, agentes de ajuste del pH tales como NaOH, agentes de carga, tampones, portadores, diluyentes, vehículos, solubilizadores y aglutinantes. Tal como se usa en el presente documento, composición farmacéutica incluye pero no se limita a una dispersión o disolución de preliofilización así como a una forma líquida lista para inyección o infusión tras la reconstitución de una preparación liofilizada.

Una “forma de dosificación farmacéutica” tal como se usa en el presente documento significa las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento que están en un recipiente y en una cantidad adecuados para la reconstitución y administración de una o más dosis, normalmente de manera aproximada 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-10, o aproximadamente 1-20 dosis. Preferiblemente, una “forma de dosificación farmacéutica” tal como se usa en el presente documento significa una composición farmacéutica liofilizada dada a conocer en el presente documento en un recipiente y en una cantidad adecuados para la reconstitución y administración de una o más dosis, normalmente de manera aproximada 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-20, o aproximadamente 1-30 dosis. La forma de dosificación farmacéutica puede comprender un vial o jeringa u otro recipiente farmacéuticamente aceptable adecuado. La forma de dosificación farmacéutica adecuada para inyección o infusión usada puede incluir disoluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden un principio activo que están adaptadas para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables o infundibles. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, libre de endotoxinas y materiales particulados, dentro de los requisitos de la USP, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol tal como glicerol, propilenglicol, o polietilenglicoles líquidos y similares, aceites vegetales, ésteres glicéricos no tóxicos, y mezclas adecuadas de los mismos. La prevención del crecimiento de microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

Por “composición farmacéutica estable” quiere decirse cualquier composición farmacéutica que tenga suficiente estabilidad como para tener utilidad como producto farmacéutico. La vida útil de almacenamiento o caducidad puede ser la cantidad de tiempo en la que el principio activo se degrada hasta un punto por debajo del 90% de pureza. Para fines de la presente invención, la composición farmacéutica estable incluye la referencia a composiciones

farmacéuticas con intervalos específicos de impurezas tal como se describe en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" engloba mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase Mammalia: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otros simios y especies de monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Los ejemplos de animales no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces y similares. El término no indica una edad o un sexo particular.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluyen prevenir la enfermedad, es decir prevenir los síntomas clínicos de la enfermedad en un sujeto que puede estar expuesto a, o predispuesto a, la enfermedad, pero que aún no experimenta o presenta síntomas de la enfermedad; inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, tal como suprimiendo la hipertermia; o aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "vial" se refiere a cualquier recipiente con paredes, ya sea rígido o flexible.

General

La invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables estables preparadas a partir de dantroleno sódico. En particular, la invención proporciona formulaciones para la liofilización de agentes farmacéuticos activos con baja solubilidad tras la reconstitución con solución salina o tampón fisiológico. El polvo liofilizado obtenido a partir de las formulaciones preparadas mediante la presente invención se reconstituye más fácilmente.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables estables preparadas a partir de dantroleno. En particular, la invención proporciona formulaciones para la liofilización de dantroleno sódico. El polvo liofilizado obtenido a partir de tales formulaciones se reconstituye más fácilmente que el polvo liofilizado de dantroleno disponible actualmente.

La presente invención proporciona además formulaciones de dantroleno útiles para tratar diversos estados patológicos, especialmente enfermedades neurales e hipertermia maligna. Las formulaciones descritas en el presente documento pueden administrarse solas o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

Otro aspecto de la invención son condiciones y medios para potenciar la solubilidad de dantroleno sódico durante el procedimiento de reconstitución de la liofilización.

Tal como se describe en el presente documento, se logra una formulación de dantroleno sódico liofilizada tras la eliminación de un disolvente orgánico en agua. El alcohol es butanol terciario (TBA). Los disolventes útiles deben ser disoluciones estables con dantroleno sódico y no deben reaccionar químicamente o degradar o desactivar apreciablemente el API. La solubilidad de dantroleno sódico en el disolvente seleccionado debe ser lo suficientemente alta como para formar concentraciones comercialmente útiles del fármaco en el disolvente. Adicionalmente, el disolvente debe poder eliminarse fácilmente de una dispersión o disolución acuosa del producto terminado, por ejemplo, a través de liofilización o secado a vacío. En una realización, se usa una disolución que tiene una concentración de aproximadamente 1-80 mg/ml; en otra realización, se usa una disolución de aproximadamente 0,05 a 10 mg/ml, en otra realización, se usa una disolución de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,5 mg/ml.

Puede disolverse un excipiente de liofilización farmacéuticamente aceptable en la fase acuosa durante el procedimiento de formulación. Los ejemplos de excipientes útiles para la presente invención incluyen, sin limitación, fosfato de sodio o potasio, ácido cítrico, ácido tartárico, gelatina, glicina, e hidratos de carbono tales como lactosa, sacarosa, maltosa, glicerina, dextrosa, dextrano, trehalosa y hetalmidón. El manitol es un excipiente preferido. Otros excipientes que pueden usarse si se desea incluyen antioxidantes, tales como, sin limitación, ácido ascórbico, acetilcisteína, cisteína, hidrogenosulfito de sodio, butil-hidroxianisol, butil-hidroxitolueno o acetato de alfa-tocoferol, o quelantes y agentes de ajuste del pH.

Se proporciona a continuación una formulación típica y un ciclo de liofilización útiles según la presente invención. La liofilización puede llevarse a cabo usando equipo convencional tal como se usa para liofilización o secado a vacío. El ciclo puede variarse dependiendo del equipo y las instalaciones usadas para el llenado/acabado.

Según una realización típica de la presente invención, se formula en primer lugar una dispersión o disolución acuosa de preliofilización en un recipiente de composición farmacéuticamente aceptable. La disolución se filtra de manera aséptica en un recipiente estéril, se carga en un vial de tamaño apropiado y se tapa parcialmente y se carga en el liofilizador.

En una realización, usando técnicas de liofilización descritas en el presente documento, la disolución se liofiliza hasta que se logra un contenido en humedad en el intervalo de aproximadamente 0:01 a aproximadamente el 8,0 por ciento. El polvo de liofilización resultante puede reconstituirse fácilmente con agua estéril para inyección, u otro

portador adecuado, para proporcionar formulaciones líquidas de dantroleno sódico, adecuadas para administración interna por ejemplo, mediante inyección parenteral. Para administración intravenosa, la formulación líquida reconstituída, es decir, la composición farmacéutica, es preferiblemente una disolución.

En una realización, el método para liofilizar la disolución de preliofilización comprende:

- 5 i) enfriar la disolución de preliofilización hasta una temperatura por debajo de aproximadamente -30°C, preferiblemente por debajo de aproximadamente -40°C, para formar una disolución congelada;
- ii) mantener la disolución congelada a o por debajo de -30°C, preferiblemente a o por debajo de -40°C, más preferiblemente a o por debajo de -50°C, durante al menos 1 hora, preferiblemente durante al menos 2 horas; más preferiblemente durante 2-4 horas;
- 10 iii) elevar la temperatura de la disolución congelada hasta una temperatura de secado primario entre aproximadamente -45°C y aproximadamente 20°C para formar una disolución secada, en el que la elevación de la temperatura se produce a lo largo de un periodo de al menos 1 hora, preferiblemente durante al menos 2 horas; más preferiblemente durante 2-3 horas;
- iv) mantener a una temperatura de aproximadamente 20°C durante de aproximadamente 10 a aproximadamente 70
15 horas; preferiblemente de 20 a aproximadamente 50 horas; más preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 horas; lo más preferiblemente desde aproximadamente 30 horas hasta aproximadamente 35 horas;
- v) elevar la temperatura de la disolución secada hasta una temperatura de secado secundario entre
20 aproximadamente 25°C y aproximadamente 50°C, preferiblemente al menos 30°C, más preferiblemente al menos 35°C, lo más preferiblemente al menos 40°C, en el que la elevación de la temperatura se produce a lo largo de un periodo de al menos 30 minutos, preferiblemente durante al menos 1 hora; más preferiblemente durante 1-2 horas; y
- vi) mantener a la temperatura de secado secundario durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 horas;
25 preferiblemente de 2 a aproximadamente 20 horas; más preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 horas; lo más preferiblemente desde aproximadamente 5 horas hasta aproximadamente 7 horas; para formar una preparación liofilizada de dantroleno sódico.

En otra realización, el método para liofilizar la disolución de preliofilización comprende además las etapas:

- 30 vii) elevar la temperatura de la disolución secada hasta una temperatura de entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 40°C, preferiblemente menos de 35°C, más preferiblemente menos de 30°C, en el que la elevación de la temperatura se produce a lo largo de un periodo de al menos 30 minutos, preferiblemente durante al menos 1 hora; más preferiblemente durante 1-2 horas; y
- viii) mantener a la nueva temperatura durante al menos 1 hora, preferiblemente durante al menos 2 horas; más preferiblemente durante 2-4 horas; para formar una preparación liofilizada de dantroleno sódico.

- 35 En una realización de la invención, la presión es de aproximadamente 70 a aproximadamente 130 micrómetros a lo largo de todo el ciclo de secado primario, preferiblemente la presión es de aproximadamente 80 a aproximadamente 120 micrómetros a lo largo de todo el secado primario y más preferiblemente desde aproximadamente 90 hasta aproximadamente 110 micrómetros a lo largo de todo el secado primario. En otra realización de la invención, la presión es de aproximadamente 90 a aproximadamente 150 micrómetros a lo largo de todo el ciclo de secado secundario, preferiblemente la presión es de aproximadamente 100 a aproximadamente 140 micrómetros a lo largo de todo el secado secundario y más preferiblemente desde aproximadamente 110 hasta aproximadamente 130
40 micrómetros a lo largo de todo el secado secundario.

En otra realización, el método para liofilizar la disolución de preliofilización comprende:

- i) comenzar con una temperatura de estante de aproximadamente 25°C para la carga;
- ii) congelar hasta de aproximadamente -40 a -50°C a lo largo de aproximadamente 2-4 horas;
- iii) mantener a -45°C durante aproximadamente 2-3 horas;
- 45 iv) elevar la temperatura hasta aproximadamente 20°C a lo largo de aproximadamente 2-3 horas;
- v) mantener a aproximadamente 20°C durante 30-35 horas;
- vi) elevar la temperatura hasta aproximadamente 40°C a lo largo de aproximadamente 1-2 horas;
- vii) mantener a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 5-7 horas;
- viii) elevar la temperatura hasta aproximadamente 30°C a lo largo de aproximadamente 1-2 horas; y

ix) mantener a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 2-4 h; para formar una preparación liofilizada de dantroleno sódico.

5 En una realización, la disolución de preliofilización tiene una temperatura inicial por encima de aproximadamente 5°C, preferiblemente por encima de 15°C, para facilitar la carga. En otra realización, la disolución de preliofilización se congela a una temperatura de aproximadamente -40°C a aproximadamente -50°C, para formar una disolución congelada.

En otra realización, la dispersión o disolución de preliofilización normalmente se formula en primer lugar en un recipiente farmacéuticamente aceptable:

10 1) añadiendo un excipiente, tal como manitol (de aproximadamente 0 a aproximadamente 500 mg/ml) con mezclado con agua a temperatura ambiental, 2) añadiendo un disolvente orgánico (el 0,5-99,9% v/v), tal como TBA a la disolución acuosa con mezclado a aproximadamente 20-35°C, 4) añadiendo dantroleno sódico hasta la concentración deseada con mezclado, 5) añadiendo agua para lograr el volumen final, y 6) enfriando la disolución hasta una temperatura de desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 30°C, de manera preferible aproximadamente 25°C. En una realización, el excipiente puede añadirse durante una etapa posterior tal como tras
15 añadir el disolvente orgánico. Aunque las etapas anteriores se muestran en un determinado orden, se entiende que un experto en la técnica puede cambiar el orden de las etapas y las cantidades según sea necesario. Las cantidades pueden prepararse en una base en peso también.

En otra realización, la dispersión o disolución de preliofilización normalmente se formula en primer lugar en un recipiente farmacéuticamente aceptable:

20 1) añadiendo un excipiente, tal como manitol (de aproximadamente 0 a aproximadamente 500 mg/ml) con mezclado con agua estéril a temperatura ambiental y suficiente hidróxido de sodio (NaOH) en el 100% de agua estéril para llevar el pH hasta 10,1 a 10,3°C, 2) añadiendo dantroleno sódico hasta la concentración deseada con mezclado, 3) añadiendo agua estéril para lograr el volumen final, 4) calentando la disolución hasta de aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C, preferiblemente de aproximadamente 45°C a aproximadamente 60°C, más preferiblemente
25 aproximadamente 50°C durante un tiempo suficiente para solubilizar sustancialmente el dantroleno sódico, 5) enfriando la disolución hasta de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C, preferiblemente hasta una temperatura de aproximadamente 30°C, más preferiblemente hasta una temperatura inferior a aproximadamente 30°C, más preferiblemente hasta una temperatura inferior a aproximadamente 26°C, añadiendo un disolvente orgánico (el 0,5-99,9% v/v), tal como TBA a la disolución acuosa con mezclado a aproximadamente 20-35°C, y 6)
30 enfriando la disolución hasta de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C, de manera preferible aproximadamente 5°C. En una realización, el excipiente puede añadirse durante una etapa posterior tal como tras enfriar la disolución en la etapa 5) o tras añadir el disolvente orgánico. Aunque las etapas anteriores se muestran en un determinado orden, se entiende que un experto en la técnica puede cambiar el orden de las etapas y las cantidades según sea necesario. Las cantidades pueden prepararse en una base en peso también.

35 La dispersión o disolución de preliofilización puede esterilizarse antes de la liofilización, la esterilización se realiza generalmente mediante filtración aséptica, por ejemplo, a través de un filtro de 0,22 micrómetros o menos. Pueden usarse filtros de esterilización múltiple. Puede lograrse la esterilización adicional de la disolución o dispersión mediante otros métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, radiación.

40 En este caso, tras la esterilización, la disolución o dispersión está lista para la liofilización. Generalmente, la disolución filtrada se introducirá en un recipiente de recepción estéril, y luego se transferirá a cualquier recipiente o recipientes adecuados en los que la formulación puede liofilizarse eficazmente. Habitualmente, la formulación se liofiliza eficaz y eficientemente en los recipientes en los que va a comercializarse el producto, tal como, sin limitación, un vial, tal como se describe en el presente documento y tal como se conoce en la técnica.

45 Se expone a continuación un procedimiento típico para su uso en la liofilización de las dispersiones o disoluciones de preliofilización. Sin embargo, un experto en la técnica entendería que pueden hacerse modificaciones en el procedimiento o proceso dependiendo de cosas tales como, pero sin limitarse a, la disolución de preliofilización o el equipo de dispersión y liofilización.

Inicialmente, el producto se coloca en una cámara de liofilización bajo un intervalo de temperaturas y luego se somete a temperaturas muy por debajo del punto de congelación del producto, generalmente durante varias horas.
50 En una realización, el producto se enfría por debajo del punto de congelación de la disolución, preferiblemente hasta aproximadamente -5°C, más preferiblemente hasta aproximadamente -10°C o menos, incluso más preferiblemente hasta aproximadamente -20°C o menos. En una realización, la temperatura estará a o por debajo de aproximadamente -40°C durante al menos 2 horas. Tras completarse la congelación, se evacúan la cámara y el condensador a través de bombas de vacío, habiendo enfriado previamente la superficie del condensador mediante
55 refrigerante circulante. Preferiblemente, el condensador se habrá enfriado por debajo del punto de congelación de la disolución preferiblemente hasta aproximadamente -40°C. En otra realización, el condensador se habrá enfriado hasta aproximadamente -45°C o menos, en otra realización hasta aproximadamente -60°C o menos. Adicionalmente, la evacuación de la cámara debe continuar hasta que se obtiene una presión de aproximadamente

10 a aproximadamente 600 mTorr, preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mTorr.

La composición de producto se calienta entonces a vacío en la cámara y el condensador. Esto se llevará a cabo habitualmente calentando los estantes dentro del liofilizador sobre los que descansa el producto durante el procedimiento de liofilización a una presión que oscila entre aproximadamente 10 y aproximadamente 600 mTorr. El procedimiento de calentamiento tendrá lugar de manera óptima muy gradualmente. En una realización, el procedimiento de calentamiento tendrá lugar a lo largo del transcurso de varias horas. En una realización, la temperatura del producto se aumenta inicialmente desde aproximadamente -40°C hasta aproximadamente 20°C y se mantiene durante aproximadamente 10-70 horas. En otra realización, la temperatura del producto se aumenta inicialmente desde aproximadamente -46°C hasta aproximadamente 20°C y se mantiene durante aproximadamente 20-40 horas.

Adicionalmente, la temperatura del producto puede aumentarse hasta una temperatura de aproximadamente 25°C-40°C a lo largo de un periodo de 0-20 horas.

Para impedir la eyección de polvo del liofilizado de los viales, debe realizarse la eliminación completa del disolvente orgánico y el agua durante la fase de secado inicial. Puede confirmarse el secado completo mediante la estabilización de vacío, la temperatura del condensador y la temperatura de estante del producto. Tras el secado inicial, la temperatura del producto debe aumentarse hasta aproximadamente 25°C-40°C y mantenerse durante aproximadamente 5-40 horas.

Una vez completado el ciclo, la presión en la cámara puede liberarse lentamente hasta la presión atmosférica (o ligeramente por debajo) con gas nitrógeno seco, estéril (o gas equivalente). Si la composición de producto se ha liofilizado en recipientes tales como viales, los viales pueden taparse, retirarse y sellarse. Pueden retirarse varias muestras representativas para los fines de realizar diversas pruebas físicas, químicas y microbiológicas para analizar la calidad del producto.

La formulación de dantroleno liofilizada se comercializa normalmente en forma de dosificación farmacéutica. La forma de dosificación farmacéutica de la presente invención, aunque normalmente en forma de un vial, puede ser cualquier recipiente adecuado, tal como ampollas, jeringas, viales conjuntos, que pueden mantener un entorno estéril. Tales recipientes pueden ser de vidrio o plástico, siempre que el material no interaccione con la formulación de dantroleno. El cierre es normalmente un tapón, lo más normalmente un tapón de caucho estéril, preferiblemente un tapón de caucho de bromobutilo, que proporciona un sello hermético.

Tras la liofilización, el polvo de liofilización de dantroleno puede cargarse en recipientes, tales como viales, o alternativamente la disolución de preliofilización puede cargarse en tales viales y liofilizarse en los mismos, dando como resultado viales que contienen directamente la formulación de dantroleno liofilizada. Tales viales, tras el llenado o la liofilización de la disolución en los mismos, se sellan, tal como con un tapón, para proporcionar una forma de dosificación farmacéutica estéril, sellada. Normalmente, un vial contendrá un polvo liofilizado que incluye aproximadamente 10-500 mg/vial, de manera preferible aproximadamente 100 mg/vial, de dantroleno sódico y aproximadamente 5 mg-3,0 g/vial, de manera preferible aproximadamente 3,0 g/vial, de manitol. En otra realización, la cantidad de dantroleno sódico es de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg/recipiente, aproximadamente 5-50 mg/vial, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg/vial y de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg/vial.

Las formulaciones liofilizadas de la presente invención pueden reconstituirse con agua, preferiblemente agua estéril para inyección, u otro fluido sustancialmente estéril tal como codisolventes, para proporcionar una disolución de dantroleno sódico apropiada para administración intravenosa.

Los resultados mostrados en la tabla 1 indican que la solubilidad del dantroleno sódico depende de la temperatura y la cantidad de alcohol en disoluciones acuosas. Para los alcoholes sometidos a prueba, la solubilidad del dantroleno sódico aumenta a medida que aumenta la concentración de alcohol. La formación de un precipitado también dependía de la temperatura y el tiempo.

Los alcoholes variaban en su efecto sobre la solubilidad. Sin querer restringirse a ninguna teoría particular, alcoholes más pequeños tales como metanol y etanol tienen menos efecto sobre la solubilidad en comparación con alcoholes más grandes (butanol terciario y n-butanol). Sin embargo, la conformación del alcohol también es importante. Por ejemplo se encontró que el terc-butanol era mejor que el isobutanol en la prevención de la precipitación en este sistema. El alcohol con el mayor efecto sobre la solubilidad fue el butanol terciario.

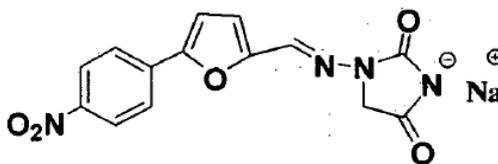
Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden compuestos de dantroleno definidos específicamente, usados en una cantidad segura y eficaz, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

El principio farmacéutico activo (API) de dantroleno sódico (DS) (USP) es una sal de hemiheptahidrato; 1-[5-(4-nitrofenil)furfurilidenamino]imidazolidin-2,4-diona, que contiene el 14,5-17,0% de agua (3-1/2 moles) y tiene un peso molecular de 399. La sal anhidra tiene un peso molecular de 336.

El dantroleno sódico (USP) es un polvo naranja, inodoro con un punto de fusión de 279-280°C. Es completamente

soluble en propilenglicol, ligeramente soluble en etanol y metanol, y es insoluble en H₂O (15 mg/l). El dantroleno sódico presenta una solubilidad en agua superior a pH 8,0 o mayor. Su forma de ácido libre (dantroleno) es totalmente insoluble (mg/l), y es un ácido débil con un pKa de aproximadamente 7,5. Sin embargo, la solubilidad extremadamente baja del ácido libre impide una determinación precisa de su pKa. El producto de dantroleno sódico liofilizado aprobado por la FDA para inyección intravenosa (DS-IV) (USP 2007) contiene 20 mg de DS hidratado (API) (16,8 mg en la base anhidra), 3,0 gramos de manitol y suficiente NaOH para lograr un pH=9,5 (aproximadamente) tras la reconstitución con 60 ml de agua para inyección. El producto reconstituido se administra como una infusión rápida a pacientes que presentan un estado potencialmente mortal de hipertermia térmica durante la cirugía.

10 El dantroleno sódico tiene una fórmula de fórmula II:



Dantroleno sódico

C₁₄H₉N₄O₅Na.3,5H₂O

Peso mol.: 399,5

(II)

15 El dantroleno es un antagonista del receptor de rianodina de tipo 3 y se administra comúnmente como la sal de sodio (dantrium sódico), que es sal de sodio de 1-[[[5-(4-nitrofenil)2-furanil]metilen]amino]-2,4-imidazolidindiona hidratada. El dantroleno se receta en el tratamiento de espasticidad clínica resultante de trastornos de neuronas motoras superiores tales como lesión de la médula espinal, parálisis cerebral, accidente cerebrovascular o esclerosis múltiples. El dantroleno también es eficaz en la reversión del proceso hipermetabólico de hipertermia maligna, un trastorno genético del músculo esquelético que se desencadena por la exposición a anestésicos y determinados relajantes.

Se conocen en la técnica otros usos terapéuticos para el dantroleno. Por ejemplo, Dreyer, patente estadounidense n.º 5.597.809, enseña el uso de antagonistas del receptor de NMDA, y también dantroleno, para el tratamiento de neuritis óptica. La patente estadounidense n.º 5.506.231 concedida a Lipton enseña el uso de dantroleno para el tratamiento de tres estados asociados específicamente con SIDA: demencia, mielopatía y ceguera. El dantroleno se ha usado clínicamente para tratar hipotermia maligna, ya que se sabe que reduce los requisitos de energía celulares, creando un entorno hipotérmico. Kiyoshi (Patente Abstracts of Japan (1994), número de publicación 06263636) da a conocer el uso de dantroleno para el tratamiento de enfermedades nerviosas cerebrales tales como demencia geriátrica, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

30 Los usos no terapéuticos para el dantroleno incluyen la crioconservación de vasos sanguíneos. Véanse las patentes estadounidenses n.ºs 5.158.867; 5.149.621; 5.145.769 y 5.122.110.

El alcohol butílico terciario (TBA) presenta propiedades favorables para su utilización en sistemas de codisolventes acuosos para el secado por congelación de productos farmacéuticos. Las propiedades físicas favorables de TBA incluyen su alta presión de vapor, bajo punto de fusión (se congela completamente en la mayoría de las secadoras por congelación con bajo gasto de energía) y se sublima fácilmente (aumenta la velocidad de sublimación) durante la fase de secado primario del procedimiento de secado por congelación. Añadido a estas propiedades físicas deseables, el TBA presente baja toxicidad como disolvente orgánico (límite residual permisible aproximadamente el mismo que el alcohol etílico, es decir <5.000 ppm).

Tabla 2. Propiedades fisicoquímicas de TBA

Propiedad	Valor
Fórmula	C ₄ H ₁₀ O
Transición vítrea	-93°C
Punto de fusión	25°C
Punto de ebullición	84,6±8,0°C
Densidad	0,804±0,06 g/cm ³
Entalpía de vaporización	37,89±6,0 kJ/mol
Peso molecular	74,12
pKa	15,37±0,29

Sin querer restringirse a la teoría, la utilización de un sistema de codisolvente de TBA-acuoso en la formulación de DS-IV parece conducir a los siguientes resultados beneficiosos:

- i. Reduce sustancialmente el tiempo de congelación de la “disolución de llenado” (la disolución que se introduce en los viales) de la formulación.
- 5 ii. Provoca una disminución aproximada de dos veces en el tiempo de secado de la torta secada por congelación del producto de DS-IV en el transcurso de su producción.
- 10 iii. Reduce sustancialmente el tiempo de reconstitución del producto de DS-IV secado por congelación (liofilizado) desde minutos hasta menos de 60, 50, 40, 30, 20, 10 o menos segundos. Esto proporciona una mejora significativa en la farmacoterapia de pacientes que presentan el estado potencialmente mortal de hipertermia maligna durante la cirugía.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar determinados aspectos de la presente invención y para ayudar a los expertos en la técnica en la puesta en práctica de la invención. No debe considerarse de ningún modo que estos ejemplos limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

15 Ejemplo 1. Formulación de producto de DS-IV

En una realización, el producto de DS-IV es un polvo liofilizado (secado por congelación) que contiene aproximadamente 16,8 mg de dantroleno sódico anhidro (API) (DS) (equivalente a 20 mg de DS hidratado (API) que contiene del 14,5% al 18% de humedad), 3 g de manitol y suficiente NaOH para lograr un valor de pH de aproximadamente 8,8 a 10,9 tras la reconstitución con 60 ml de agua para inyección (WFI) por vial.

- 20 Sin querer restringirse a la teoría, se cree que debido al hecho de que DS (API) es altamente insoluble, debe disolverse en un entorno alcalino (por encima de su valor de pKa de 7,4). Puesto que DS es susceptible a una hidrólisis alcalina, debe disolverse tan rápidamente como sea posible durante su etapa de formulación. Para lograr una disolución rápida de DS, tienen que utilizarse temperaturas superiores. La alcalinidad (valor de pH), temperatura y duración del calentamiento de la formulación de DS líquida desempeñan un papel en la concentración (porcentaje de API) del producto de DS-IV liofilizado final. Las condiciones pueden ajustarse apropiadamente para lograr una concentración favorable (94-97%) en el producto final.

- 30 Se sabe que puede usarse un sistema de codisolvente acuoso para facilitar la disolución de un fármaco insoluble. Cuando se usó un sistema de codisolvente acuoso que consistía en el 5%, el 10% y el 20% de TBA en la formulación de DS, el fármaco (DS) (API) permaneció sin solubilizar incluso tras 90 minutos de tiempo de mezclado a temperatura ambiente. Sorprendentemente, la adición de TBA a la parte acuosa de la formulación de DS no aumentó la velocidad solubilización de DS (API) como es el caso con la mayoría de las formulaciones de fármacos en las que se usa el sistema de codisolvente de TBA-acuoso. Sin embargo, se descubrió que el uso del TBA acortaba el tiempo de congelación de la disolución de “llenado preliofilizada”, el tiempo de secado por congelación y la reconstitución de la torta secada por congelación del producto de DS-IV.

- 35 La figura 1 muestra la manera preferida mediante la cual se logra la solubilización de DS si el API (DS) se mezcla en primer lugar con sus constituyentes de formulación (por ejemplo, aproximadamente 3 g de manitol y suficiente NaOH en el 100% de agua estéril para llevar el pH hasta de aproximadamente 8,8 a aproximadamente 11, preferiblemente, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 10,5, más preferiblemente desde aproximadamente 10,1 hasta aproximadamente 10,3) a aproximadamente 50° durante un periodo de aproximadamente 20 minutos.

- 40 Esto va seguido por un periodo de enfriamiento (aproximadamente 45-60 min) hasta aproximadamente 25°C. Posteriormente se añade el TBA a aproximadamente 25°C (véase la figura 1) para completar el procedimiento de formulación. De manera importante, la adición de TBA a aproximadamente 25°C no provoca ninguna pérdida indeseable de la concentración (porcentaje de API) de la formulación. Esto se confirma por el hecho de que cuando la formulación tratada con TBA se secó por congelación, el producto reconstituido final de DS-IV presentaba una
- 45 concentración del 95 ± 1% (véase la tabla 3).

Tabla 3. Resumen del porcentaje (%) de ensayo de viales de DS-IV

% de TBA	% de ensayo
0	95,94±0,54
5	96,40±0,60
10	94,66±0,24
20	96,22±0,70

El impacto de TBA sobre el procedimiento de secado por congelación de la formulación de DS-IV

En general, la presencia del disolvente TBA afecta a las características de congelación de una disolución. Además,

tiene un impacto significativo sobre la morfología cristalina del hielo, las velocidades de secado, el área de superficie de la torta secada y los tiempos de reconstitución de los liofilizados (torta secada por congelación) [2].

5 El tamaño y la conformación de los cristales de hielo dependen de la naturaleza y cantidad de los disolventes orgánicos usados en el sistema de codisolvente. Se han usado estudios de análisis térmico para evaluar los diversos estados estables y metaestables que se forman con sistemas de TBA-agua durante la congelación. Se encontró que la adición de TBA a diferentes razones provocaba la formación de cristales de hielo grandes con forma de agujas, que cuando se subliman crean una matriz más porosa y menos resistente que facilita el procedimiento de secado. Por tanto, los tiempos de secado pueden disminuir en aproximadamente el 30-50% [3]

Impacto de TBA sobre las velocidades de sublimación

10 Las mejoras en la velocidad de transferencia de masa de un disolvente a través de una capa de torta parcialmente secada aumentan la velocidad de sublimación y por tanto disminuyen el tiempo para la fase de secado primario del ciclo de secado por congelación. Esto conduce a una reducción global en el procedimiento de secado por congelación que se traduce en ahorros considerables en la energía y el coste de fabricación del producto.

Reducción en el tiempo de secado y el tiempo de congelación de la torta de producto de DS-IV

15 La presente invención revela que la introducción de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 20% de TBA en la formulación de DS-IV da como resultado una reducción aproximada de dos veces en el tiempo de secado de su liofilizado. El aumento de la velocidad de secado está provocado probablemente por la formación de cristales de hielo con forma de agujas que crean una estructura porosa, lo que a su vez facilita la transferencia de masa de vapor de agua debido a la disminución de la resistencia de la torta y el aumento de su área de superficie.

20 Un ejemplo típico de ciclo de secado por congelación de producto de DS-IV, producido con un sistema de codisolvente de TBA acuoso a aproximadamente el 5%, comprende de los siguientes segmentos:

- 25 1) comenzar con una temperatura de estante de aproximadamente 25°C para la carga; 2) congelar hasta de aproximadamente -40 a -50°C a lo largo de aproximadamente 2-4 horas; 3) mantener a -45°C durante aproximadamente 2-3 horas; 4) elevar la temperatura hasta aproximadamente 20°C a lo largo de aproximadamente 2-3 horas; 5) mantener a aproximadamente 20°C durante 30-35 horas; 6) elevar la temperatura hasta aproximadamente 40°C a lo largo de aproximadamente 1-2 horas; 7) mantener a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 5-7 horas; 8) elevar la temperatura hasta aproximadamente 30°C a lo largo de aproximadamente 1-2 horas; 9) mantener a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 2-4 h. La presión es de aproximadamente 90-110 micrómetros a lo largo de todo el secado primario y de 110-130 micrómetros a lo largo de todo el secado secundario.
- 30

En comparación con el ciclo de secado por congelación original (sin TBA), la adición de TBA en la formulación de DS-IV ha reducido la duración total del ciclo de secado por congelación en un 33% (es decir, desde 75 horas hasta aproximadamente 50 horas o menos).

Potenciación en el tiempo de reconstitución del producto de DS-IV liofilizado mediante TBA

35 Debido al aumento de la estructura porosa del producto liofilizado de DS-IV que se creó mediante la introducción de TBA, el tiempo de reconstitución del producto de DS-IV disminuyó desde 1 hasta 3 minutos por vial hasta menos de 10 segundos (véase la tabla 4). Esta reconstitución casi instantánea del polvo liofilizado de DS-IV constituye una mejora significativa en el tratamiento de pacientes con hipertermia maligna. La dosis de DS recomendada para el tratamiento de MH oscila entre 1 mg/kg y 10 mg/kg. Si se considera que cada vial contiene 0,02 g de DS (API), entonces la dosis recomendada anteriormente se traduce en un mínimo de cuatro (4) viales a un máximo de 36 viales por episodio de MH. El Merck Manual (18ª edición, 2006) recomienda un tratamiento para MH que comienza con 2,5 mg/kg (9-10 viales). También se recomienda que el tratamiento debe iniciarse inmediatamente tras el desarrollo de síntomas de MH. En promedio, los pacientes que presentan MH requieren una infusión intravenosa (IV) rápida de nueve a diez (9-10) (2,5 mg/kg) viales de producto de DS-IV, cada uno reconstituido con 60 ml de agua estéril para inyección (WFI). En muchos casos, el número de viales de DS-IV usados oscila entre 10-20. Se han registrado casos de MH que requieren hasta 36 viales de DS-IV. El periodo de tiempo para reconstituir los 10-36 viales (requiriendo cada uno de 1 a 3 min para su reconstitución) crea un problema al considerar que la muerte por MH puede producirse en un tiempo tan corto como 30 min desde la aparición. En pacientes adultos, las temperaturas que superan 41°C (105,8°F) podrían ser mortales en periodos de MH que superan los 30 min (Merck Manual, 18ª edición, 2006).

40

45

50

Tabla 4. Tiempos de reconstitución del producto de DS-IV antes y después de la utilización del sistema de codisolvente de TBA-acuoso

% de TBA	Tiempo (s)
0	<90

5	<10
10	<10
20	<10

5 Se ha descubierto ahora que el dantroleno sódico previene o reduce la arritmia en animales de sangre caliente hipotérmicos y normotérmicos. En particular, el dantroleno sódico es eficaz en the tratamiento de taquicardias supraventriculares, en la supresión de respuestas lentas en tejidos infartados y en la abolición de latidos prematuros ventriculares o taquicardias que se originan en estos tejidos, y en la corrección de alteraciones del ritmo ventricular debido a reentrada.

Bibliografía

1. Practical aspects of lyophilization using non-aqueous co-solvent systems. Dirk L. Teagarden, y David S. Baker. Department of Sterile Products Development, Pharmacia Corporation, 7000 Portage Road, Kalamazoo, MI 49001-0199, EE.UU.
- 10 2. The effect of tertiary butyl alcohol on the resistance of the dry product layer during primary drying. Pharmaceutical Research, Kasra Kasraian y Patrick DeLuca. 12 (4), 491-495, 1995.
3. Thermal analysis of the tertiary butyl alcohol-water system and its implications on freeze-drying. Pharmaceutical Research, Kasra Kasraian y Patrick DeLuca. 12 (4), 484-490, 1995.
- 15 4. Freeze-drying of tertiary butanol/water co-solvent systems: a case report on formation of friable freeze-dried powder oftobramycine sulfate. Journal of Pharmaceutical Sciences. Wittaya-Areekul Sackchai *et al.* 91(4), 1147-55, 2002.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n estable y liofilizada de dantroleno s3dico (DS) preparada mediante el procedimiento que comprende a) disolver dantroleno s3dico en una disoluci3n alcalina de agua y disoluci3n de codisolvente org3nico que comprende entre el 1% y el 99% (v/v) de codisolvente org3nico para formar una disoluci3n de prelioofilizaci3n; y b) liofilizar la disoluci3n de prelioofilizaci3n; en la que el codisolvente es butanol terciario.
2. Formulaci3n estable y liofilizada seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el codisolvente es butanol terciario a una concentraci3n del 1 al 20%.
3. Formulaci3n estable y liofilizada seg3n la reivindicaci3n 2, en la que el butanol terciario est3 a una concentraci3n del 2 al 10%.
4. Formulaci3n estable y liofilizada seg3n la reivindicaci3n 1, en la que la concentraci3n residual de codisolvente org3nico en el producto liofilizado final es inferior al 0,5%.
5. Formulaci3n estable y liofilizada seg3n la reivindicaci3n 1, en la que la concentraci3n de productos de degradaci3n de DS en el producto liofilizado final es inferior al 8%.
6. Formulaci3n estable y liofilizada seg3n la reivindicaci3n 1, en la que la formulaci3n se envasa en un vial u otro recipiente farmac3uticamente aceptable para formar una forma de dosificaci3n farmac3utica.
7. Formulaci3n estable y liofilizada seg3n la reivindicaci3n 6, en la que el vial u otro recipiente farmac3uticamente aceptable contiene dantroleno s3dico a una concentraci3n de 10 a 500 mg/recipiente.
8. Formulaci3n estable y liofilizada seg3n la reivindicaci3n 4, en la que la formulaci3n es estable con respecto a la cantidad de DS-IV durante al menos seis meses cuando se almacena a 5°C.
9. M3todo de preparaci3n de una formulaci3n liofilizada de dantroleno s3dico que comprende, a) disolver dantroleno s3dico en una concentraci3n estabilizante de un disolvente de alcohol que comprende entre el 1% y el 99,99% (v/v) de alcohol para formar una disoluci3n de prelioofilizaci3n; y b) liofilizar la disoluci3n de prelioofilizaci3n; en el que el alcohol es butanol terciario.
10. M3todo seg3n la reivindicaci3n 9, en el que el alcohol es butanol terciario a una concentraci3n del 1% al 20%.
11. M3todo seg3n la reivindicaci3n 10, en el que el butanol terciario est3 a una concentraci3n del 2 al 10%.
12. M3todo seg3n la reivindicaci3n 9, en el que se a±aden un excipiente y un agente de ajuste del pH antes de la liofilizaci3n.
13. M3todo seg3n la reivindicaci3n 12, en el que el excipiente y el agente de ajuste del pH son manitol e hidr3xido de sodio.
14. M3todo seg3n la reivindicaci3n 13, en el que la concentraci3n de dantroleno s3dico es de 0,1 a 1 mg/ml.
15. Polvo liofilizado obtenido a partir del m3todo seg3n la reivindicaci3n 14.
16. M3todo seg3n la reivindicaci3n 9, en el que la etapa b) comprende: i) congelar la disoluci3n de prelioofilizaci3n hasta una temperatura por debajo de -40°C para formar una disoluci3n congelada; ii) mantener la disoluci3n congelada a o por debajo de -40°C durante al menos 2 horas; iii) elevar la temperatura de la disoluci3n congelada hasta una temperatura de secado primario entre -40°C y 20°C para formar una disoluci3n secada; iv) mantener durante de 10 a 70 horas; v) elevar la temperatura de la disoluci3n secada hasta una temperatura de secado secundario entre 25°C y 40°C; y vii) mantener durante de 5 a 40 horas para formar una formulaci3n liofilizada de dantroleno s3dico.
17. M3todo seg3n la reivindicaci3n 16, en el que el alcohol es butanol terciario a una concentraci3n del 1% al 30%.
18. Polvo liofilizado obtenido a partir del m3todo seg3n la reivindicaci3n 17.
19. M3todo seg3n la reivindicaci3n 9, que comprende adem3s, antes de la etapa a), la etapa de disolver el dantroleno s3dico en una disoluci3n acuosa a temperaturas elevadas.
20. M3todo seg3n la reivindicaci3n 19, en el que la disoluci3n acuosa se calienta hasta una temperatura de 40°C a 70°C, durante un tiempo suficiente para solubilizar sustancialmente el dantroleno s3dico.
21. M3todo seg3n la reivindicaci3n 20, que comprende adem3s la etapa de enfriar la disoluci3n acuosa de dantroleno solubilizado hasta una temperatura de 15°C a 30°C antes de a±adir el butanol terciario.

22. Formulación estable y liofilizada según la reivindicación 1, en la que la disolución de preliofilización comprende dantroleno sódico a una concentración de 0,1 a 5 mg/ml, manitol a una concentración de 2 a 100 mg/ml, butanol terciario a una concentración del 1 al 99% (v/v) y una cantidad de disolución alcalina acuosa para ajustar el pH a un intervalo de desde 9,5 hasta 10,5.
- 5 23. Formulación estable y liofilizada según la reivindicación 22, en la que la disolución de preliofilización comprende butanol terciario a una concentración del 1 al 20% (v/v).
24. Formulación estable y liofilizada según la reivindicación 23, en la que el butanol terciario está a una concentración del 2 al 10%.
- 10 25. Formulación estable y liofilizada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 24 o polvo liofilizado según una cualquiera de las reivindicaciones 15 y 18 para su uso en el tratamiento de hipertermia maligna.
- 15 26. Formulación estable y liofilizada según la reivindicación 1, en la que la etapa b) comprende: i) congelar la disolución de preliofilización hasta una temperatura por debajo de -40°C para formar una disolución congelada; ii) mantener la disolución congelada a o por debajo de -40°C durante al menos 2 horas; iii) elevar la temperatura de la disolución congelada hasta una temperatura de secado primario entre -40°C y 20°C para formar una disolución secada; iv) mantener durante de 10 a 70 horas; v) elevar la temperatura de la disolución secada hasta una temperatura de secado secundario entre 25°C y 40°C; y vii) mantener durante de 5 a 40 horas para formar una formulación liofilizada de dantroleno sódico.
- 20 27. Formulación estable y liofilizada según la reivindicación 1, que comprende además, antes de la etapa a), la etapa de disolver el dantroleno sódico en una disolución acuosa a temperaturas elevadas.
28. Formulación estable y liofilizada según la reivindicación 27, en la que la disolución acuosa se calienta hasta una temperatura de 40°C a 70°C, durante un tiempo suficiente para solubilizar sustancialmente el dantroleno sódico.
- 25 29. Formulación estable y liofilizada según la reivindicación 28, que comprende además la etapa de enfriar la disolución acuosa de dantroleno solubilizado hasta una temperatura de 15°C a 30°C antes de añadir el disolvente de alcohol.

Figura 1.

