

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 703**

51 Int. Cl.:

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2010 PCT/US2010/040925**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.01.2011 WO2011003074**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2010 E 10794820 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2477634**

54 Título: **Formulaciones no sedantes de antihistamina para inyección y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

03.07.2009 US 222951 P

03.10.2009 US 248441 P

11.02.2010 US 704089

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

14.06.2017

73 Titular/es:

JDP THERAPEUTICS, INC. (100.0%)

823 Jays Drive

Lansdale, PA 19446, US

72 Inventor/es:

JIE DU

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 616 703 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 no sedantes de antihistamina para inyección y métodos de uso de las mismas

5 REFERENCIA CRUZADA A UNA SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de Estados Unidos Ser. No. 61/248.441 presentada el 03 de octubre de 2009, 61/222,951 presentada el 3 de julio de 2009 y la Solicitud de Patente de Estados Unidos No. 12/704,089 presentada el 11 de febrero de 2010.

10

ANTECEDENTES

Las reacciones alérgicas agudas, que van desde los casos leves de urticaria hasta los casos más severos de anafilaxia, es una reacción de hipersensibilidad sistémica e inmediata provocada por la exposición a un antígeno específico. El sistema inmune activa la inmunoglobulina E (IgE), que reacciona con células efectoras (mastocitos y basófilos). Estas células, a su vez, liberan histamina, serotonina, leucotrienos y prostaglandinas e inducen una serie de signos y síntomas, tales como rubor facial, urticaria, (picazón), angioedema, prurito, eritema, sibilancias, broncoconstricción, tos, arritmias cardíacas, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Las manifestaciones cutáneas son más frecuentes, con urticaria y/o angioedema presentes en el 88% o más de los pacientes que experimentan reacciones alérgicas agudas. La inflamación de las vías respiratorias es el síntoma que más amenaza la vida, causando comúnmente disnea, sibilancias, estridor y obstrucción de las vías respiratorias superiores por edema grave. Los síntomas cardiovasculares incluyen mareos, hipotensión y síncope relacionados con el tercer espacio del fluido intravascular. Las manifestaciones gastrointestinales comunes incluyen náuseas, vómitos, dolores o calambres abdominales y diarrea. Aunque los síntomas varían entre los pacientes con alergia aguda, el inicio generalmente ocurre de segundos a minutos después de la exposición a un alérgeno y requiere un tratamiento inmediato.

La incidencia real de reacciones alérgicas agudas es desconocida, en parte debido a la falta de una definición precisa del síndrome. Algunos médicos clínicos reservan el término anafilaxis para el síndrome completo, mientras que otros lo usan para describir casos más leves. La anafilaxia fatal es relativamente rara; las formas más leves ocurren con mucha más frecuencia. La frecuencia de la reacción alérgica aguda está aumentando, y esto se ha atribuido al aumento del número de posibles alérgenos a los que las personas están expuestas, como el aumento de las variedades de alimentos y fármacos. Una revisión reciente concluyó que la prevalencia durante toda la vida de las reacciones alérgicas agudas es ~5% de la población con mayor prevalencia en los países desarrollados que en los países en desarrollo.

Aproximadamente 1 de cada 5000 exposiciones a una dosis parenteral de antibiótico penicilina o cefalosporina causa anafilaxia. En los Estados Unidos se informan más de 100 muertes por año debido a las alergias inducidas por antibióticos. Menos de 100 reacciones fatales a las picaduras de himenópteros se reportan cada año en los Estados Unidos, pero esto se considera una subestimación. De uno a 2% de las personas que reciben radiocontraste IV experimentan algún tipo de reacción. La mayoría de estas reacciones son menores, y las muertes son raras. El contraste de bajo peso molecular causa menos reacciones y menos graves. Los narcóticos también inducen reacciones alérgicas agudas.

Las reacciones alérgicas agudas ocurren en todos los grupos de edad. Las alergias alimentarias son más comunes en los jóvenes, mientras que se producen más reacciones a los fármacos en los adultos, posiblemente debido a una mayor exposición a los fármacos, incluyendo narcóticos, aspirina/NSAIDs, antibióticos, medios de contraste IV, anestesia, agentes quimioterapéuticos, relajantes musculares, etc. La exposición es esencial para el desarrollo de una verdadera anafilaxis, las reacciones se producen incluso cuando no existe exposición previa documentada. Por lo tanto, los pacientes pueden reaccionar ante una primera exposición a un antibiótico o picadura de insecto. Las personas mayores tienen el mayor riesgo de mortalidad por reacciones alérgicas agudas debido a la presencia de enfermedad preexistente.

El tratamiento de emergencia incluye la protección de las vías respiratorias, alfa-agonistas, antihistamínicos, esteroides y agonistas beta. Los fármacos usados actualmente en el tratamiento de reacciones alérgicas agudas incluyen epinefrina, inyección de difenhidramina, corticosteroides, albuterol y glucagón. La epinefrina es el fármaco de primera línea que se administra a un paciente con una reacción alérgica aguda incluyendo anafilaxia. Cuando los problemas de respiración o la constricción de las vías respiratorias es un problema, la epinefrina debe seguir siendo la droga de primera línea. Los antihistamínicos de primera generación (hidroxizina intramuscular y difenidramina inyectable) se utilizan como fármaco de segunda línea que se administra a un paciente con una reacción alérgica aguda como terapia complementaria de la epinefrina para el alivio de síntomas periféricos como prurito, engioedema, urticaria (picazón), eritema, sibilancias, etc. A un agonista del receptor alfa, la epinefrina invierte la hipotensión. También tiene actividad beta-receptora, que dilata las vías respiratorias, aumenta la fuerza de la contracción miocárdica, y suprime la liberación de histamina y leucotrienos, reduciendo las respuestas inflamatorias. Cuando la constricción de las vías respiratorias o los problemas respiratorios están siendo controlados o no están

relacionados, los antihistamínicos de primera generación como la hidroxizina oral, intramuscular o la inyección inyectable de difenhidramina pueden usarse solos sin epinefrina.

En los casos en que la constricción de las vías respiratorias u otros problemas respiratorios y del sistema respiratorio no son una preocupación, o donde se están controlando, se necesitan todavía mejores tratamientos. El tratamiento actual con antihistamínicos de primera generación presenta varios inconvenientes, entre ellos su corta vida media, su naturaleza altamente sedante, el gran número de posibles interacciones fármaco/fármaco, la cardiotoxicidad potencial (prolongación del intervalo QT) y otros posibles efectos secundarios. En consecuencia, se necesitan nuevos tratamientos para reacciones alérgicas agudas, particularmente para uso en situaciones de emergencia.

El documento EP 1 005 865 A1 describe una composición antiinflamatoria antialérgica que comprende nimesulida, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) y cetirizina como antihistamínico.

RESUMEN

La invención proporciona un antihistamínico no sedante para uso en un método para tratar urticaria aguda y/o angioedema asociado con una reacción alérgica aguda en un paciente humano, comprendiendo el método administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una composición para inyección que comprende dicho antihistamínico no sedante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como único agente activo, en una cantidad eficaz para tratar dicha urticaria aguda y/o angioedema, en el que el antihistamínico no sedante es cetirizina o levocetirizina.

En una realización, la inyección comprende:

0.1% a 2% p/v de cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o 0.05% a 1% p/v de levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
0.1 a 0.9% p/v de NaCl;
con un pH ajustado de 3 a 9;
y Agua Q. S..

En otra realización, la inyección comprende:

1% p/v de cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
0.65% p/v de NaCl; y
ajustada a pH 5.4;
en una forma de dosificación única de 1 mL.

Algunas realizaciones comprenden además:

identificar un paciente que necesite tal tratamiento en el que el tratamiento con antihistamínico de primera generación es indeseable o inadecuado;
y administrar al paciente identificado en necesidad de tal tratamiento.

En algunas realizaciones, el paciente para quien el antihistamínico de primera generación es indeseable o no adecuado incluye pacientes ancianos ambulatorios, pacientes de OB-gin, pacientes sedados, pacientes con riesgo cardiaco, pacientes con ataques múltiples de reacciones alérgicas agudas en un lapso de pocas horas, pacientes con fármacos múltiples, pacientes con perfiles de fármacos desconocidos y/o aquellos para los que la sedación es indeseable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los términos "un" y "una" no indican una limitación de cantidad, sino más bien denotan la presencia de al menos uno de los elementos referenciados. El término "o" significa "y/o". Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben interpretarse como términos abiertos (es decir, que incluyen "pero no limitándose a"). A menos que se defina lo contrario, los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Los extremos de todos los rangos dirigidos al mismo componente o propiedad son inclusivos e independientemente combinables.

El término "antihistamínicos no sedantes" representa los antihistamínicos de segunda y/o tercera generación que son verdaderamente no sedantes y/o menos sedantes que la difenhidramina.

"Sustancialmente libre de efecto sedante" significa verdaderamente no sedante y/o significativamente menos sedante que los antihistamínicos de primera generación, tales como difenhidramina o hidroxizina.

El término "Cetirizina" es ácido (\pm)-[2-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-1-piperazinil]etoxi] acético e incluye la cetirizina misma y sus sales farmacéuticamente aceptables tales como la sal de HCl. La "cetirizina" es un antihistamínico no sedante. Los isómeros de cetirizina tales como levocetirizina y dextrocetirizina son citados específicamente en el presente documento, y se entiende que la "cetirizina" sola se refiere a la forma (\pm), a menos que se indique lo contrario.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa cualquier sal adecuada para uso farmacéutico, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, metanosulfónico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, para-toluenosulfónico, 2-mesitilen sulfónico, cítrico, acético, tartárico, fumárico, láctico, succínico, málico, malónico, ácido maleico, 1,2-etanodisulfónico, adípico, aspártico, bencenosulfónico, benzoico, etanosulfónico o nicotínico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de bases de un compuesto de la invención que es suficientemente ácido, por ejemplo, una sal metálica, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc o aluminio, una sal de amonio, una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, que incluye hidróxidos de amonio cuaternario, por ejemplo metilamina, etilamina, dietilamina, trimetilamina, tert-butilamina, trietilamina, dibencilamina, N,N-dibenciletilamina, ciclohexiletilamina, tris-(2-hidroxietil) amina, hidroxietil dietilamina, (1R,2S)-2-hidroxiinden-1-amina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, piperazina, metilpiperazina, adamantilamina, hidróxido de tetrabutilamonio, hidróxido de tris-(hidroximetil) metilamina, L-arginina, N-metil D-glucamina, lisina o arginina.

"Sustancialmente libre de potencial hemolítico" significa hemólisis inferior al 10% en comparación con el control positivo, agua DI, tal como se describe a continuación en estudios de hemólisis. En algunas realizaciones, significa menos del 5%. En algunas otras realizaciones, significa menos del 2%.

El término "paciente" incluye paciente humano y/o paciente animal.

Se entiende por "reacción alérgica aguda" una afección alérgica del tipo inmediato (en humanos o animales), alergias severas/anafilaxis o reacción alérgica grave como reacciones alérgicas a la sangre o al plasma, a alimentos, a fármacos o a otros materiales inductores de alergias. La "reacción alérgica aguda" oscila entre la urticaria y la anafilaxia. La "reacción alérgica aguda" incluye urticaria, angioedema, eritema, sibilancias, prurito, constricción de las vías respiratorias, hipotensión u otros problemas del tipo inmediato, o combinaciones de los mismos. La "reacción alérgica aguda" difiere de las alergias crónicas o estacionales. Por ejemplo, es muy diferente la rinitis estacional de la perenne. Son diferentes en cuanto a los regímenes de tratamiento, tipos de pacientes, la fuente de los alérgenos, la población de pacientes, el uso de fármacos, etc. La "reacción alérgica aguda" no incluye rinitis estacional y/o perenne.

La "urticaria" incluye urticaria aguda e urticaria idiopática crónica.

La reacción alérgica aguda es una reacción aguda de hipersensibilidad de tipo I grave multisistema. La pseudoanafilaxia no implica una reacción alérgica, sino que se debe a la desgranulación directa de los mastocitos. Tanto la anafilaxia como la pseudoanafilaxis dan como resultado una reacción anafilactoide y el tratamiento para ambas afecciones es similar. El término anafilaxis tal como se utiliza en el presente documento se refiere a ambas condiciones a menos que se especifique lo contrario. Debido a que las definiciones de anafilaxia difieren incluso dentro de la comunidad médica, esta descripción limitará su uso. En su lugar, debe observarse que los métodos, composiciones e inyectables descritos en el presente documento son para uso en el tratamiento de reacciones alérgicas agudas que se presentan sin problemas respiratorios o cuando se están controlando problemas respiratorios. La seguridad del paciente siempre es de suma importancia, y los pacientes que presentan problemas respiratorios deben ser tratados con epinefrina en forma simultánea con antihistamínicos para prevenir condiciones potencialmente mortales.

Las formulaciones de cetirizina oral son conocidas y están disponibles para el tratamiento de la rinitis estacional y perenne. La cetirizina nunca ha sido aprobada para su uso en el tratamiento de la reacción alérgica aguda ni se ha propuesto para uso inyectable. Varios factores conocidos han impedido a los científicos tratar de fabricar cetirizina, su sal o polimorfo, y sus isómeros en un producto inyectable parenteral para el tratamiento y/o la prevención de reacciones alérgicas agudas. Estos factores son:

i) Los principales líderes de opinión en el campo de la alergia han considerado y publicado artículos acerca de que la 2^a/3^a generación de antihistamínicos es inviable para convertirla en un producto inyectable. Por ejemplo, el Dr. Phillip Liberman, un conocido alergólogo, publicó un artículo que decía que los antihistamínicos no sedantes no pueden ser administrados por la vía inyectable tradicionalmente empleada, debido a la insolubilidad. Desde entonces, se ha descubierto que de los antihistamínicos de segunda y tercera generación sólo los compuestos basados en cetirizina son libremente solubles en agua, es decir, sólo el compuesto derivado de la cetirizina o sus isómeros son solubles en agua.

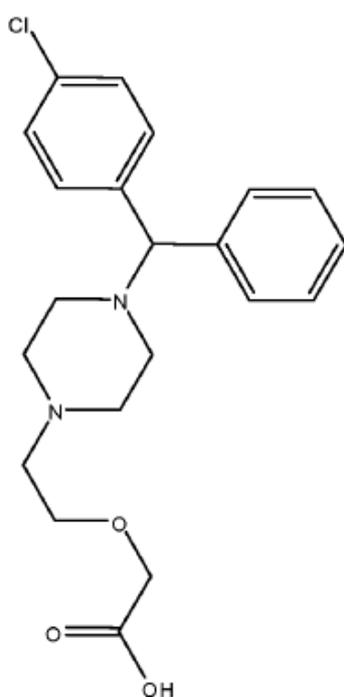
ii) Se sabe que el producto inyectable de la molécula madre de la cetirizina, la hidroxizina, causa hemólisis cuando se inyecta por vía intravenosa debido a efectos hemolíticos inaceptables. De hecho, la FDA ahora requiere una etiqueta en la inyección de hidroxizina indicando que el producto inyectable no puede administrarse por vía intravenosa. Como resultado, se ha pensado que como metabolito de hidroxizina, cetirizina y/o levocetirizina, sus sales o isómeros tendrían problemas hemolíticos similares al compuesto original, por lo que no sería adecuado como producto inyectable.

iii) El tratamiento actual para la reacción alérgica aguda consiste en utilizar los antihistamínicos de primera generación: inyección de difenhidramina o inyección intramuscular de hidroxizina. Ambos han estado en el mercado como el estándar de tratamiento durante aproximadamente 60 años. Específicamente, la difenhidramina ha sido considerada el "patrón oro" entre todas las generaciones de antihistamínicos. Sus efectos secundarios de sedación pesada a menudo se consideraban ventajosos a veces para reacciones alérgicas agudas al calmar y relajar a los pacientes, especialmente porque muchos pacientes con esta condición son niños. Sólo los antihistamínicos de primera generación tienen este efecto secundario de sedación.

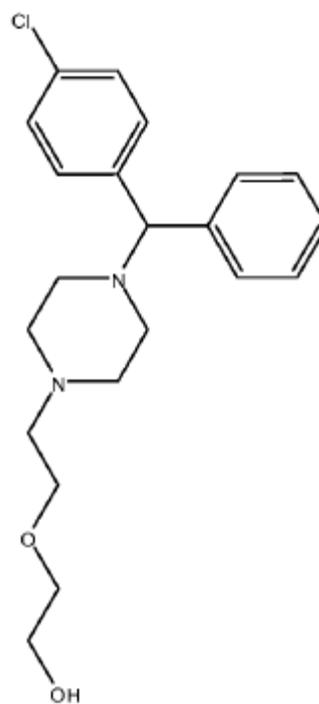
iv) Debido a la gravedad de las reacciones alérgicas agudas, los científicos no creían otra cosa que la difenhidramina era lo suficientemente fuerte como para tratar reacciones alérgicas agudas. Al formular productos antihistamínicos de segunda y tercera generación, los científicos añadieron un agente antiinflamatorio a la formulación. Singh et al. describieron una formulación combinatoria inyectable de cetirizina con un agente antiinflamatorio, nimesulida (un NSAID), para trastornos alérgicos, a saber, rinitis, bronquitis, asma, urticaria y similares.

Sorprendentemente, los inventores han descubierto que la cetirizina, a partir de varios antihistamínicos existentes, es soluble en agua, y la cetirizina se formuló con éxito en un producto inyectable parenteral, particularmente para inyección IV. Esto es cierto para la cetirizina misma, y sus isómeros, particularmente la levocetirizina. La formulación inyectable de cetirizina única descrita en el presente documento está sustancialmente exenta de efectos hemolíticos de hidroxizina. Las formulaciones de cetirizina y los métodos de tratamiento descritos en el presente documento son eficaces en el tratamiento de la reacción alérgica aguda (urticaria, angioedema, prurito, eritema, respiración sibilante o combinación de los mismos) en ausencia de un NSAID y sin gran efecto sedante de los tratamientos con estándar oro existentes.

La cetirizina, su sal de HCl o su isómero levocetirizina, es un antihistamínico de nueva generación (2ª o 3ª generación) y un metabolito de la hidroxizina antihistamínica de primera generación. Como tal, la cetirizina y sus isómeros y la hidroxizina son similares en estructura:



cetirizina



HIDROXIZINA

(±)-2-(2-[4-[(4-clorofenil)-fenilmetil]piperazin-1-il]etoxi)etanol

La hidroxizina está disponible en forma de tableta y como inyectable sólo para inyección intramuscular (IM). Los inyectables de hidroxizina están marcados como lo requiere la FDA con una advertencia que indica que la inyección no debe administrarse por vía intravenosa (IV), debido a los casos reportados de hemólisis. Como se explica en la sección de experimentos siguiente, las formulaciones inyectables de cetirizina de acuerdo con algunas realizaciones de la invención están sustancialmente exentas de efecto hemolítico. Por lo tanto, a diferencia de las formulaciones que contienen la molécula de hidroxizina madre, las formulaciones inyectables de cetirizina como se describen en el presente documento están sustancialmente exentas del evento problemático de hemólisis, y a diferencia de la hidroxizina, son adecuadas para inyección IV, particularmente en situaciones de emergencia. Las inyecciones de cetirizina (sal, polimorfo) también se benefician de un efecto sedante significativamente reducido, así como una reducción de las interacciones fármaco/fármaco en comparación con las inyecciones con hidroxizina o difenhidramina. También pueden observarse resultados similares con isómeros de cetirizina, particularmente levocetirizina.

Con respecto al efecto sedante, las inyecciones de cetirizina y sus sales, isómeros o polimorfos farmacéuticamente aceptables, tienen efectos significativamente reducidos cuando se comparan con los antihistamínicos de primera generación, la inyección de hidroxizina IM y la inyección de difenhidramina. En el intervalo de dosis efectiva y particularmente a la dosis diaria de 10 mg propuesta, la inyección de cetirizina está sustancialmente libre de efecto sedante cuando se compara con inyecciones de hidroxizina IM y/o inyección de difenhidramina. El efecto libre de sedación permite la administración de la inyección de cetirizina a una población específica de pacientes. Como se discute aquí, se pueden administrar formulaciones inyectables de cetirizina, o inyecciones de su sal, isómero y polimorfo, a pacientes con sedación reducida, temor reducido a las interacciones fármaco/fármaco, temor reducido al potencial hemolítico, reducción de la administración del fármaco, efectos sedativos aditivos, menor temor a la cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT), y con esfuerzos y requerimientos de monitorización reducidos, en comparación con las inyecciones de difenhidramina o hidroxizina.

Las formulaciones de inyección de cetirizina descritas en el presente documento son útiles, por ejemplo, en los entornos de atención hospitalaria o aguda y en los métodos de tratamiento de reacciones alérgicas agudas con tales inyecciones. En reacciones alérgicas, un antígeno interactúa con una superficie entrecruzada de anticuerpos IgE en mastocitos y basófilos. Una vez que se forma el complejo mastocito-anticuerpo-antígeno, se produce una serie complicada de acontecimientos que conduce eventualmente a la desgranulación de los mastocitos y a la liberación de histamina y otros mediadores químicos del mastocito o basófilo. Después de su liberación, la histamina puede reaccionar con tejidos locales o generalizados a través de receptores de histamina. Los sitios receptores de histamina, la histamina-1 (H₁) y la histamina-2 (H₂) tienen un papel en las reacciones alérgicas agudas. Actuando sobre los receptores H₁, la histamina produce prurito, vasodilatación, hipotensión, enrojecimiento, dolor de cabeza, taquicardia, broncoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular. Al dirigirse a los sitios receptores de H₂, la histamina produce una mayor producción de ácido estomacal, náuseas y enrojecimiento.

Los síntomas de reacciones alérgicas agudas incluyen prurito, eritema, angioedema, urticaria, sibilancias, etc. Las poblaciones de ejemplo de pacientes para uso y/o estudio incluyen pacientes que llegan a salas de emergencia o a clínicas de alergia, pacientes con alergias alimentarias (cacahuets, otras nueces, alimentos marinos, etc.), pacientes con alergias inducidas por el ejercicio, pacientes alérgicos a picaduras de insectos, pacientes con alergias inducidas por hiedra venenosa, etc. Otros pacientes incluyen a los que ya están en el hospital experimentando alergias a: antibióticos, medios de contraste IV, anestesia, aspirina/NSAIDs, opioides, agentes quimioterapéuticos, relajantes musculares, guantes de látex, materiales sanguíneos, etc.

Los signos y síntomas clínicos de la reacción alérgica aguda se dan en la Tabla 1:

Tabla 1. Signos y síntomas clínicos de reacciones alérgicas agudas incluyendo anafilaxia
Tejido cutáneo/subcutáneo/mucoso
Enrojecimiento, prurito, picazón (urticaria), angioedema, erupción morbiliforme, erección pilosa
Prurito de labios, lengua y paladar; edema de los labios, la lengua y la úvula
Prurito periorbitario, eritema y edema, eritema conjuntival, lagrimeo
Respiratorio
Laringe: prurito y opresión en la garganta, disfagia, disfonía y ronquera, tos en staccato seca, estridor, sensación de prurito en los conductos auditivos externos
Pulmón: dificultad para respirar, disnea, opresión en el pecho, tos profunda y sibilancias/broncoespasmo (disminución del flujo espiratorio máximo)
Nariz: prurito, congestión, rinorrea, estornudos
Cardiovascular
Hipotensión
Sensación de desmayo (casi síncope), síncope, alteración del estado mental
Dolor torácico, disritmia
Gastrointestinal
Náusea, dolor abdominal de calambre, vómito (moco fibroso), diarrea

Otro
Contracciones uterinas en las mujeres, y aura de fatalidad

5 La urticaria es una reacción vascular de la dermis superior marcada por parches transitorios, ligeramente elevados llamados pápulas que son más rojas o más pálidas que la piel circundante; a menudo hay picazón severa. Las causas comunes incluyen alimentos, drogas, infecciones y estrés emocional. La urticaria se conoce comúnmente como "urticaria" y es uno de los síntomas más comunes de las reacciones alérgicas agudas. La urticaria a veces ocurre como una urticaria aguda, ya veces como una urticaria idiopática crónica.

10 El prurito es una afección que implica picazón localizada o general que es un síntoma común y angustiante en una variedad de enfermedades, especialmente en una reacción alérgica. Aunque generalmente ocurre en la piel, el prurito también puede ocurrir en sitios no cutáneos tales como membranas mucosas. El eritema es enrojecimiento de la piel, causado por la congestión de los capilares en las capas inferiores de la piel.

15 El angioedema es un tipo incómodo y desfigurante de hinchazón temporal especialmente en los labios y otras partes de la boca y la garganta, los párpados, los genitales y las manos y los pies. El angioedema puede poner en peligro la vida si la hinchazón en la boca o en la garganta dificulta la respiración. Con menos frecuencia la gran cantidad de hinchazón significa que se ha movido tanto fluido fuera de la circulación sanguínea que la presión arterial cae peligrosamente.

20 La sibilancia es un sonido de silbido agudo producido por el aire que fluye a través de tubos de respiración estrechos, especialmente los más pequeños en el fondo del pulmón.

25 El eritema es enrojecimiento de la piel, causado por la congestión de los capilares en las capas inferiores de la piel. Como se ha mencionado anteriormente, cuando se presentan con problemas respiratorios graves, deben usarse los tratamientos preferidos de primera línea. Una vez que estos problemas han disminuido o se han controlado, o en la ausencia de problemas respiratorios, puede ser utilizada la cetirizina inyectable (sal o isómero) descrita en la presente.

30 Los inyectables descritos en el presente documento se refieren a las limitaciones de los tratamientos actuales que emplean las inyecciones de antihistamínicos de primera generación, tales como hidroxizina y difenhidramina.

El inyectable es adecuado para inyección intramuscular o intravenosa. En algunas realizaciones, la inyección es particularmente adecuada para inyección intravenosa.

35 Las formulaciones parenterales inyectables pueden estar en forma de dosis unitaria en ampollas, viales de pequeño volumen parenteral (SVP), parenterales de gran volumen (SVP), jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en envases multidosis. Las composiciones son suspensiones o soluciones y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, reguladores, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, se estudia la relación, el tipo y las variedades de los ingredientes, activos e inactivos, para alcanzar un equilibrio óptimo, antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, sin pirógenos. Se contemplan realizaciones particulares que están sustancialmente libres de reguladores, estabilizadores y/o conservantes, mientras que todavía preservan la estabilidad química, el valor de pH y la esterilidad del producto de la formulación.

40 Las formulaciones parenterales inyectables son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes reguladores (preferiblemente a un pH de 3 a 9.5). Algunas realizaciones tienen un pH de aproximadamente 5.5 +/- 1.0. Realizaciones adicionales están sustancialmente libres de regulador.

45 En una realización, las composiciones inyectables contienen una solución de cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un disolvente acuoso combinado con agentes de ajuste del pH que tienen un pH de aproximadamente 5.5 +/- 1.0 y al menos un agente de isotonicidad. Se puede burbujear cuidadosamente un gas inerte insoluble en agua a través del disolvente para eliminar el oxígeno del medio. Opcionalmente, las composiciones contienen al menos un conservante y/o al menos un agente potenciador de la solubilidad y/o al menos un agente estabilizante. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de agentes estabilizantes y conservantes.

55 En una realización, la cantidad de cetirizina o sal de la misma en la formulación de inyección es 1-20 mg por mililitro de líquido, preferiblemente 2-15 mg, más preferiblemente aproximadamente 2.5-10 mg por mililitro de líquido.

60 En algunas realizaciones, el inyectable comprende una solución de dosis única ajustada por pH (aproximadamente pH 5.5 +/- 1.0) que tiene una cantidad eficaz de cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar síntomas de reacción alérgica aguda; un agente de tonicidad para ajustar la osmolalidad a aproximadamente la osmolalidad fisiológica; reactivos de ajuste del pH opcionales; y agua estéril para inyección.

La dosis única puede ser de aproximadamente 0.2 mL a aproximadamente 10 mL en volumen de inyección total, y puede tomar la forma de una inyección parenteral de pequeño volumen (SVP). En algunas realizaciones, el volumen de inyección total es de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 5 mL. En otros todavía, el volumen de inyección total es de aproximadamente 2 mL. En otras realizaciones, el volumen total de inyección es de

aproximadamente 1 mL. Una dosis de 1 mL es muy adecuada para una inyección porque se introduce fácilmente. Los frascos SVP de dosis única proporcionan facilidad de almacenamiento, medición y dosificación, particularmente en una situación de emergencia agitada.

5 La cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo estará presente en una cantidad eficaz para tratar síntomas de reacción alérgica aguda, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg por dosis. Las dosis para adultos serán de aproximadamente 10 mg por dosis. Dado los tamaños de volumen, la cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo estará presente en aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% p/v. En algunas realizaciones, la cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo estará presente en aproximadamente 0.2% a aproximadamente 1.5% p/v. En algunas realizaciones, la cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo estará presente en aproximadamente 0.25% a aproximadamente 1% p/v. En algunas realizaciones, la cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo estará presente en aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1% p/v. En una dosis de 1 mL, una dosis adecuada es aproximadamente 1% p/v de cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 A veces están presentes agentes de tonicidad. El término agente de tonicidad se refiere a un excipiente farmacéuticamente aceptable que hace que la solución sea compatible con la sangre. Los agentes de tonicidad adecuados incluyen glicerina, lactosa, manitol, dextrosa, cloruro sódico, sulfato sódico, sorbitol y similares. Los agentes de tonicidad preferidos incluyen manitol, sorbitol, lactosa y cloruro de sodio y combinaciones de los mismos, y más particularmente, cloruro de sodio. El agente de tonicidad se añade al inyectable para conseguir una osmolalidad sustancialmente fisiológica para la inyección.

20 La osmolalidad fisiológica, tal como se utiliza aquí, es de aproximadamente 255 mOsm/kg a aproximadamente 315 mOsm/kg. Se dice que un inyectable que tiene una osmolalidad en este intervalo es isotónico. Las soluciones hipertónicas e hipotónicas presentan complicaciones y efectos indeseables cuando se inyectan. Los inyectables descritos en este documento son isotónicos para minimizar o evitar tales efectos. Dado que la osmolalidad es la medida de las partículas en una solución, cada componente añadido al inyectable afecta la osmolalidad, por lo tanto, el ajuste a una osmolalidad final es complicado, particularmente al ajustar el pH, ya que la adición del agente de tonicidad puede afectar el pH y la adición de los reactivos de ajuste del pH afectarán la tonicidad.

25 Los reactivos de ajuste del pH opcional incluyen ácidos y bases, tales como, pero sin limitación, HCl y NaOH diluidos. Se puede añadir un ácido para disminuir el pH, mientras que la base se añade para elevar el pH. En algunos casos se pueden usar uno o ambos, un ácido y una base. En algunas realizaciones, los reactivos de ajuste del pH se eligen para complementar el agente de tonicidad para proporcionar iones similares cuando están en solución. Por ejemplo, cuando se utiliza NaCl como agente de tonicidad, se pueden usar HCl y/o NaOH como reactivos de ajuste del pH.

35 El agua estéril para inyección se usa para aumentar el volumen del inyectable al nivel deseado.

Los inyectables de acuerdo con algunas realizaciones de la invención comprenden:

40 un volumen de inyección total de aproximadamente 0.2 mL a aproximadamente 10 mL;
una cantidad eficaz de cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg;

un agente de tonicidad en una cantidad para conseguir osmolalidad fisiológica;

45 un reactivo de ajuste del pH tal como un ácido y/o una base para ajustar el pH a aproximadamente 5.5 +/- 1.0;
agua Q. S. estéril para inyección.

50 En algunas realizaciones, el volumen de inyección total es de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 5 mL. Para facilitar la medición, almacenamiento y dosificación, el inyectable se proporciona en una forma de dosificación única. En algunos casos, el volumen de inyección total es de 1 mL. El volumen total de inyección contiene una cantidad eficaz de cetirizina. Los volúmenes más pequeños, por lo tanto, tendrán una mayor concentración de cetirizina. Por ejemplo, una dosis de aproximadamente 10 mg de cetirizina en un volumen inyectable total de 1 mL es de aproximadamente 1% p/v con respecto a cetirizina o sal.

55 Las dosis efectivas de cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg diarios. Se cree que una dosis de un adulto de aproximadamente 10 mg al día es suficiente por vía intravenosa, incluso para reacciones alérgicas agudas. Al igual que con otros fármacos, pueden emplearse dosis mayores o menores basándose en una serie de factores, incluyendo, pero sin limitarse a, edad, peso o gravedad de la afección. En algunas realizaciones, puede usarse un isómero de cetirizina. En particular, la levocetirizina se puede usar en aproximadamente la mitad de las cantidades de cetirizina.

60 El agente de tonicidad, tal como NaCl, se emplea para conseguir una solución isotónica. Las soluciones isotónicas para inyección tienen una osmolalidad aproximadamente equivalente a la osmolalidad fisiológica, que como se usa aquí es de aproximadamente 255 mOsm/kg a aproximadamente 315 mOsm/kg. En 1 mL de la cetirizina HCl 1% p/v de ejemplo inyectable, se ha encontrado que aproximadamente 0.65% de NaCl produce una osmolalidad dentro del

intervalo fisiológico (cuando la solución se ajusta a pH de aproximadamente 5.5 +/- 1,0). Otras concentraciones de NaCl dieron lugar a soluciones hipertónicas o hipotónicas indeseables.

5 En algunas realizaciones, la formulación está sustancialmente libre de reguladores, contrariamente a la mayoría de las formulaciones inyectables. Sorprendentemente, esta única formulación libre de regulador descrita aquí mantuvo sus valores de pH durante el almacenamiento en calor a 60°C y mantuvo su estabilidad. El beneficio de esta formulación libre de regulador permite una dilución inmediata y fácil por el flujo sanguíneo tras la inyección a la circulación sanguínea del paciente. En algunas realizaciones, la formulación está sustancialmente libre de conservantes. Como se describe a continuación, una formulación de ejemplo fue estable durante un ensayo de estabilidad acelerada durante hasta 5 días a 60°C. Por lo tanto, el inyectable es estable y tiene una larga vida útil.

Pueden emplearse componentes adicionales, tales como excipientes, diluyentes, reguladores, conservantes, etc., siempre y cuando el inyectable permanezca isotónico y estable.

15 Un ejemplo inyectable de acuerdo con algunas realizaciones de la invención comprende:

un volumen de inyección total de 1 mL;
aproximadamente 10 mg de cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
aproximadamente 6.5 mg de NaCl;
20 HCl y/o NaOH a pH 5.5 +/- 1.0; y
agua Q. S. estéril para inyección.

En algunas realizaciones, la formulación está sustancialmente libre de reguladores. En algunas realizaciones, la formulación está sustancialmente libre de conservantes.

25 En algunas realizaciones, se puede usar un isómero de cetirizina. Particularmente, la levocetirizina se puede usar en aproximadamente la mitad de las cantidades.

Los inyectables de acuerdo con algunas realizaciones de la invención consisten esencialmente en:

30 un volumen de inyección total de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 5 mL;
una cantidad eficaz de cetirizina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de cetirizina;
un agente de tonicidad en una cantidad para conseguir osmolalidad fisiológica;
35 un reactivo de ajuste del pH tal como un ácido y/o una base para ajustar el pH a aproximadamente 3-9, preferiblemente aproximadamente 5.5 +/- 1.0; y
agua Q. S. estéril para inyección.

40 En algunas realizaciones, puede usarse un isómero de cetirizina. Particularmente, la levocetirizina se puede usar en aproximadamente la mitad de las cantidades.

Un ejemplo de inyección de acuerdo con algunas realizaciones de la invención consiste esencialmente en:

un volumen de inyección total de 1 mL;
aproximadamente 10 mg de cetirizina, o una sal, polimorfa, farmacéuticamente aceptable del mismo;
45 aproximadamente 6.5 mg de NaCl;
HCl y/o NaOH hasta un pH de aproximadamente 5.5 +/- 1.0; y
agua Q. S. estéril para inyección.

50 En algunas realizaciones, puede usarse un isómero de cetirizina. En particular, la levocetirizina puede usarse en la mitad de las cantidades usadas en formulaciones de cetirizina.

En algunas realizaciones, la formulación es sustancialmente libre de cualquier componente adicional. Una realización proporciona una formulación inyectable que comprende:

Componente	% p/v	mg/mL
Cetirizina HCl, EP	1.00	10.00
Cloruro de sodio, USP	0.65	6.5
Hidróxido de sodio (gránulos) NF	q.s. para ajustar el pH a aproximadamente 5.5 +/- 1.0	q.s. para ajustar el pH a aproximadamente 5.5 +/- 1.0
HCl diluido, NF	q.s. para ajustar el pH a aproximadamente 5.5 +/- 1.0	q.s. para ajustar el pH a aproximadamente 5.5 +/- 1.0
Agua para inyección, USP	q.s. a 100%	q.s. a 1.00 ml

55 Algunas realizaciones de la invención tratan una reacción alérgica aguda o uno o más síntomas de una reacción alérgica aguda. De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, el tratamiento comprende administrar a un

paciente que sufre de una reacción alérgica aguda una administración parenteral, preferiblemente una inyección de una formulación como se expone aquí. La reacción alérgica aguda que se va a tratar puede incluir, pero no está limitada a, urticaria, angioedema, prurito, eritema, respiración sibilante o combinaciones de los mismos.

5 Algunas realizaciones incluyen tratar una reacción alérgica aguda en un paciente que lo necesite mediante la administración de una formulación que comprende:

un volumen de inyección total de aproximadamente 0.2 mL a aproximadamente 10 mL;
 una cantidad eficaz de cetirizina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de aproximadamente 1 mg a
 10 aproximadamente 20 mg;
 un agente de tonicidad en una cantidad para conseguir osmolalidad fisiológica;
 un reactivo de ajuste del pH tal como un ácido y/o una base para ajustar el pH a aproximadamente 3-9,
 preferiblemente aproximadamente 5.5 +/- 1.0; y
 15 agua Q. S. estéril para inyección.

Esterilización y llenado en recipientes, o llenado en recipientes y esterilización.

En algunas realizaciones, puede usarse un isómero de cetirizina. En particular, la levocetirizina puede usarse en la
 20 mitad de las cantidades.

Actualmente, las inyecciones de antihistamínicos de primera generación (difenhidramina e hidroxizina) son el
 tratamiento preferido y único en el tratamiento de reacciones alérgicas agudas. Sin embargo, se sabe que tienen
 efectos secundarios de potencial cardiotoxicidad (prolongación QT), sedación severa, efecto anticolinérgico,
 25 potencial de interacción fármaco/fármaco y vida media corta que requiere 3-4 dosis al día. La toxicidad cardiaca
 presenta una enorme preocupación por la seguridad, y el efecto secundario de sedación causa inconvenientes y
 molestias significativas para los pacientes. El efecto secundario sedante presenta una preocupación de seguridad
 cuando los pacientes tienen que conducir a casa ellos mismos después de ser dado de alta de la sala de
 emergencia. El efecto secundario sedante también interfiere con los exámenes neurológicos para los pacientes que
 necesitan tales exámenes en el hospital. Los pacientes con reacciones alérgicas a los opiáceos son tratados con
 30 inyecciones de difenhidramina. Esto provoca un efecto aditivo peligroso en la sedación. La prolongación del QT de la
 difenhidramina es potencialmente mortal y podría conducir a la admisión hospitalaria. A veces los pacientes
 alérgicos agudos llegan a la sala de emergencias y ya tomaron unas pocas tabletas de difenhidramina. Los médicos
 de la sala de emergencia ponen luego a los pacientes la inyección de difenhidramina como un procedimiento
 estándar. Esta concentración acumulada de difenhidramina podría causar un paro cardíaco que conduce a la
 35 admisión en el hospital. La prolongación del intervalo QT se agrava por la interacción fármaco/fármaco. En las UCI,
 la inyección de difenhidramina se utiliza frecuentemente como medida preventiva para desensibilizar los antibióticos
 (los antibióticos tienen una alta incidencia de choque alérgico inducido por fármacos). En las unidades de cuidados
 intensivos, los pacientes suelen recibir múltiples fármacos y la interacción potencial entre fármaco/fármaco y la
 inhibición de la enzima hepática P450, que conduce a un paro cardíaco debido a la prolongación del intervalo QT, es
 40 extremadamente peligrosa. La inyección de difenhidramina se utiliza comúnmente junto con la transfusión de sangre
 para prevenir reacciones alérgicas a la sangre o el plasma. La inyección de difenhidramina se utiliza a menudo para
 tratar las alergias inducidas por la anestesia en la sala de operaciones. Los pacientes tardan más en despertar de la
 anestesia cuando se coutiliza la inyección de difenhidramina. Por lo tanto, existe una gran ventaja y una necesidad
 45 médica no satisfecha de una inyección antihistamínica no sedante con mayor duración de acción, sin prolongación
 del intervalo QT y sin hemólisis.

Independientemente, la preocupación por la sedación en sí misma es significativa, aunque la sedación puede ser
 beneficiosa en algunos tipos específicos de pacientes. Los pacientes que se sienten excesivamente sedados son
 50 más propensos a caídas y lesiones, y requieren vigilancia y estancias prolongadas en el hospital o retraso en el alta.
 De acuerdo con esto, algunas realizaciones de la invención proporcionan métodos para tratar una reacción alérgica
 aguda en pacientes que no requieren sedación adicional los cuales comprenden inyectar en un paciente con
 necesidad de tal tratamiento, una formulación de cetirizina como se describe aquí. Particularmente, el método de
 tratamiento de la reacción alérgica aguda en un paciente que no requiere sedación adicional comprende las etapas
 55 de administrar tal formulación al paciente. En alguna realización, no se requiere monitorización adicional del
 paciente. En algunas realizaciones, la monitorización de pacientes continúa solamente con respecto a una reducción
 de síntomas alérgicos. Es decir, debido al efecto sedante reducido, el paciente no necesita ser monitorizado para la
 sedación como sería el caso con los tratamientos tradicionales. En el caso en el que el paciente está inicialmente sin
 tratamiento, no se necesita monitorizar la sedación. En el caso en el que el paciente fuese sedado inicialmente, no
 se necesita ninguna necesidad de monitorización adicional.

En una situación de emergencia tal como un servicio de urgencias, el personal del hospital podría no tener acceso a
 la historia médica del paciente y podría no ser capaz de determinar si hay fármacos en el paciente. Por lo tanto,
 algunas realizaciones de la invención proporcionan métodos de tratamiento de la reacción alérgica aguda mediante
 la administración de la formulación descrita en este documento sin tener en cuenta la historia reciente de toma de
 65 medicación del paciente y/o con probabilidad reducida de interacciones fármaco/fármaco o posible sobredosis o
 subdosis de fármaco.

Los antihistamínicos tradicionales tales como la hidroxizina y la difenhidramina tienen interacciones potenciales mayores, moderadas y menores con un gran número de fármacos, y se advierten en presencia de otros estados patológicos. Por lo tanto, al administrar estas antihistaminas de primera generación sin una historia clínica completa o fiable, siempre existe el riesgo de que el paciente tenga una reacción adversa. Para minimizar estas situaciones potenciales, algunas realizaciones proporcionan el tratamiento de la reacción alérgica aguda sin tener en cuenta la historia reciente del consumo de medicación del paciente. Esto puede hacerse porque la cetirizina, la levocetirizina, la sal, el isómero o el polimorfo, particularmente a las dosis IV efectivas, han reducido significativamente el efecto sedante y las interacciones de fármacos en comparación con la difenhidramina y la hidroxizina. En comparación con las antihistaminas de primera generación, la cetirizina tiene menos interacciones potenciales entre fármaco y fármaco. Al menos una fuente indica lo siguiente:

	Mayor	Moderado	Menor	Interacción del estado de la enfermedad
Hidroxizina http://www.drugs.com/druginteractions/hydroxyzine.html	17	622	6	Efectos anticolinérgicos, Asma/EPOC; Cardiovascular; Enfermedad Renal/Hepática
Difenhidramina http://www.drugs.com/druginteractions/diphenhydramine.html	26	590	5	Efectos anticolinérgicos, Asma/EPOC; Cardiovascular; Enfermedad Renal/Hepática
Cetirizina (oral) http://www.drugs.com/diseaseinteractions/cetirizine.html	0	568	5	Enfermedad Renal/Hepática

Aunque es siempre preferible un historial completo del paciente, a veces es difícil o imposible obtener la historia en situación de emergencia. Algunas realizaciones de el presente documento se refieren a aquellas situaciones en las que la administración se produce en ausencia de la historia reciente del consumo de medicación del paciente. Incluso en tales situaciones, el responsable de la asistencia médica está informado y seguro de que se producirán menos interacciones indeseables, en comparación con la difenhidramina y/o la hidroxizina.

Por consiguiente, algunas realizaciones de la invención tratan una reacción alérgica aguda mientras que minimizan las interacciones de fármacos mediante:

- identificar a un paciente que potencialmente sufre de una reacción alérgica aguda;
- administrar, al paciente identificado, una inyección de una cantidad de cetirizina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sin tener en cuenta el fármaco y/o la historia médica del paciente identificado; e
- informar al paciente o a un profesional de la salud que la inyección de cetirizina o levocetirizina o una sal, isómero, polimorfo farmacéuticamente aceptable, es improbable que produzca, o esté sujeta a interacciones metabólicas fármaco/fármaco.

En algunas realizaciones, puede usarse un isómero de cetirizina. En particular, la levocetirizina puede usarse en la mitad de las cantidades.

La etapa de administración se lleva a cabo tan pronto como sea posible la sospecha de reacción alérgica aguda. La exacerbación potencial de los síntomas se puede evitar identificando rápidamente a un paciente que tiene una reacción alérgica aguda y el que tratamiento comience rápidamente.

En muchos casos, un paciente puede haber tomado ya un antihistamínico oral antes de ir al hospital. En estos casos, tal paciente podría ser sometido a una sobredosis peligrosa de antihistamínico. La sobredosis, en el caso de los antihistamínicos sedantes, conduciría a sedación adicional que podría conducir a respiración deprimida y otros inconvenientes. En el caso de la difenhidramina, una sobredosis puede conducir a una prolongación del intervalo QT lo que representa riesgos cardiacos significativos.

Así, algunas realizaciones de la invención se aplican cuando un paciente ha o se cree que ha recibido un antihistamínico de primera generación antes de la etapa de identificación. En tales casos, una segunda dosis de un antihistamínico de primera generación causaría sedación adicional indeseada y potencialmente peligrosa, pero también podría dar como resultado una sobredosis de antihistamínico, lo que podría dar lugar a problemas cardiacos, como la prolongación del intervalo QT. El uso descrito en este documento evita esta situación potencialmente peligrosa.

Aunque el beneficio es claro cuando la historia del paciente es incierta, pueden obtenerse los mismos beneficios cuando se conoce la historia del paciente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración se realiza con pleno conocimiento de la historia del paciente incluyendo el uso actual de antihistamínico de primera generación. En tales casos, donde por ejemplo, se administró previamente difenhidramina, el cuidador sabría que la opción de administrar difenhidramina no estaba disponible, y que la administración de cetirizina proporcionaría una manera de tratar la reacción alérgica aguda del paciente sin importar las interacciones sin alterar perceptiblemente el perfil de la interacción del fármaco.

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, tratar una reacción alérgica aguda mientras se minimizan las interacciones de fármacos o una posible sobredosis de antihistamínicos comprende:

identificar a un paciente que potencialmente padezca una reacción alérgica aguda o síntomas de una reacción alérgica aguda; administrar, al paciente identificado, una inyección de una cantidad de cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sin tener en cuenta la historia del fármaco de dicho paciente identificado.

En algunas realizaciones, puede usarse un isómero de cetirizina. Particularmente, la levocetirizina se puede usar en aproximadamente la mitad de las cantidades.

Como se apreciará, cuanto antes se pueda tratar la reacción alérgica aguda, mejor. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la inyección se administra lo antes posible, y si es posible con la primera sospecha de reacción alérgica aguda. El tratamiento debe comenzar dentro de 12 horas de la exposición al alérgeno si es posible. Si es posible, el tratamiento dentro de 6 horas o menos sería aún mejor.

En algunos casos, debido a la naturaleza de emergencia de la administración, de acuerdo con la invención la inyección puede ser administrada en la completa ausencia de la historia reciente del consumo de fármacos del paciente. Debido a que la cetirizina tiene menos interacciones y efectos secundarios, puede administrarse con una responsabilidad reducida, y puede administrarse rápidamente, incluso antes de que esté disponible un historial completo del paciente. Esto puede ser muy importante si el paciente está inconsciente o es incapaz de hablar, o debe estar preparado para otros procedimientos. Por supuesto, siempre que sea posible, una historia completa o parcial del paciente es siempre útil en el tratamiento de un paciente, y el tratamiento puede comenzar en algunas situaciones después de que se ha tenido en cuenta una historia. Hay, sin embargo, algunas situaciones en las que la historia no está disponible.

En otras situaciones, se conoce la historia y se dirige contra la administración de un antihistamínico sedante de primera generación. Por ejemplo, los métodos de tratamiento descritos en este documento son particularmente adecuados cuando el paciente ha tomado o se cree que ha tomado una dosis temprana de un antihistamínico de primera generación o ha estado recibiendo muchos otros fármacos. En tales casos, una segunda dosis de emergencia podría demostrar ser perjudicial. En tales casos, se podría administrar una inyección de acuerdo con la presente invención.

Debido al efecto altamente sedante, el gran número de interacciones entre fármacos, y otras razones, varios grupos de pacientes no son adecuados para el tratamiento con antihistamínicos de primera generación, particularmente la difenhidramina. Por ejemplo, pacientes que no requieren sedación, como aquellos que de otro modo podrían reanudar la actividad normal, pacientes que ya están sedados, ancianos, pacientes obesos, pacientes que requieren evaluación del sistema nervioso central o cognitiva, o aquellos que están en riesgo de caer, etc. Los pacientes requieren una mayor monitorización y estancias más largas, por lo tanto, desde el punto de vista del cuidador, se pueden ahorrar recursos significativos mediante la reducción de la monitorización y la descarga temprana cuando un paciente puede recibir un tratamiento no sedante. En otros casos, tales como con las mujeres ancianas o embarazadas, el peligro de caer y crear otra lesión supera con creces el beneficio de administrar el fármaco.

De este modo, el tratamiento de los síntomas de la reacción alérgica aguda en un paciente para el cual un antihistamínico de primera generación resulta inadecuado, comprende identificar tal paciente, e inyectar, en un paciente que necesita dicho tratamiento, una solución inyectable de cetirizina, levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la dosis eficaz de cetirizina es de aproximadamente 10 mg y la de levocetirizina es de 5 mg. Este tratamiento de la reacción alérgica aguda se beneficia del hecho de que el paciente puede ser monitorizado hasta que se logre una reducción de los síntomas alérgicos. No incluye ni necesita monitorización adicional para la sedación o efectos aditivos de la sedación. Mediante monitorización adicional para la sedación se entiende que si un paciente ya está sedado, deben ser monitorizados en consecuencia, pero no se requiere un aumento de la monitorización. Para los pacientes que inicialmente no están sedados, no se requiere monitorización para la sedación y el paciente, ausentes otros síntomas o condiciones, puede ser dado de alta sin temor a sedación indeseada. Por lo tanto, son posibles descargas más rápidas y más seguras.

Los pacientes de ejemplo para quienes el antihistamínico de primera generación puede ser indeseable o no adecuado, incluyen pacientes ancianos ambulatorios, pacientes OB-gin, pacientes sedados, pacientes con riesgo cardiaco, pacientes con ataques múltiples de reacciones alérgicas agudas en un lapso de pocas horas, pacientes con múltiples fármacos, pacientes con perfiles de fármacos desconocidos, y/o aquellos para los que la sedación es

indeseable. Aunque en algunos casos, la sedación puede ser deseable para controlar al paciente, en muchos casos, la sedación no es deseada e indeseable.

Las antihistaminas de primera generación (difenhidramina e hidroxizina) tienen una vida media corta y requieren una dosificación frecuente (cada 4 a 6 horas) para mantener la eficacia. La inyección basada en cetirizina descrita en este documento tiene una vida media relativamente larga con un efecto antiinflamatorio prolongado adecuado para una administración una vez al día. Por consiguiente, un método para tratar una reacción alérgica aguda comprende administrar diariamente a un paciente que lo necesita una formulación inyectable de cetirizina, o levocetirizina, sal, isómero o polimorfo, como se describe en el presente documento.

La urticaria (picazón) es quizás la reacción alérgica aguda más común como tal, algunos métodos de la invención están dirigidos específicamente al tratamiento de urticaria aguda o urticaria idiopática crónica. Por ejemplo, un método para tratar la urticaria comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una composición inyectable de cetirizina, levocetirizina o una sal, isómero, polimorfo de la misma farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para tratar dicha urticaria mientras minimiza la sedación y reduce el potencial hemolítico. Un método de ejemplo incluye administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una inyección que comprende un volumen de inyección total de 1 mL; Aproximadamente 10 mg de cetirizina (o 5 mg de levocetirizina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; aproximadamente 6,5 mg de NaCl; HCl y/o NaOH a pH 5,5 +/- 1.0; y agua Q. S. estéril para inyección.

Debido al rápido inicio de las reacciones alérgicas agudas, a menudo los pacientes no tienen tiempo suficiente para llegar a los centros de atención médica para tratamiento. En esta situación de vida y muerte, es importante que los pacientes se administren fármacos a sí mismos inmediatamente. En consecuencia, existe la necesidad en la técnica de desarrollar formulaciones inyectables y opcionalmente autooperables y listas para ser usadas como productos autoinyectables, con aguja o sin aguja, proporcionando un suministro rápido de la formulación antihistamínica inyectable no sedante. Para los animales, el propietario del animal puede administrar dicho autoinyectable al animal sin estar en las instalaciones del veterinario.

Un inyector o autoinyector automático es un dispositivo diseñado para permitir que un usuario se autoadministre una dosis premedida de una composición de medicamento subcutánea o intramuscular, usualmente en una situación de emergencia. Un autoinyector típico tiene una carcasa, dentro de la cual hay un cartucho. El cartucho tiene una o varias cámaras que contienen composiciones de medicamento o componentes de las mismas y está en comunicación con un conjunto dispensador tal como un conjunto de aguja. El cartucho puede contener un medicamento líquido premezclado o un medicamento sólido y un líquido que se mezclan antes de la inyección. La carcasa lleva un conjunto de accionamiento con una fuente de energía almacenada, por ejemplo, un resorte comprimido. La activación del conjunto de accionamiento provoca una secuencia de movimientos, por lo que la aguja se extiende desde el autoinyector hacia el usuario, de modo que el compuesto de medicamento es entonces forzado a pasar a través de la aguja y al usuario. Después de la administración de la dosis de medicamento en el sitio de inyección, la aguja permanece en una posición extendida o en una posición oculta. Si el autoinyector es del tipo diseñado para transportar múltiples componentes de la composición de medicamento en compartimentos separados y sellados, se puede incluir la estructura que fuerza a los componentes a mezclarse cuando se activa el conjunto de accionamiento.

No existen autoinyectores para la administración de antihistamínicos. Las ventajas del uso de autoinyectores para dispensar antihistamínicos no sedantes (segunda y tercera generación) para el tratamiento de reacciones alérgicas graves incluyen la disponibilidad de tratamiento de emergencia, dosificación precisa, portabilidad, preparación para el uso, administración intramuscular o subcutánea rápida, administración a través de la vestimenta y con ropaje de protección, y autoadministración rápida. Las ventajas de esta invención incluyen también su no cardiotoxicidad (sin prolongación de QT) y no sedante. A diferencia de las inyecciones de difenhidramina altamente sedantes actuales, la característica no sedante de esta invención permite a los pacientes estar lo suficientemente alerta como para conducir hasta el hospital o centro de atención de emergencia después de autoadministrarse la inyección antihistamínica no sedante a través de un autoinyector.

En otra realización, un kit comprende el inyector automático que comprende una composición antihistamínica no sedante como se ha descrito anteriormente, y un segundo inyector automático que comprende una segunda carcasa que comprende una segunda cámara para una composición de epinefrina y un segundo conjunto dispensador en comunicación con la segunda cámara.

Estudio de Formulación

El trabajo de desarrollo de la formulación se realizó creando una serie de soluciones con diferentes cantidades de cloruro sódico (0,65%, 0,70%, 0,8% y 0,9%) para conseguir una solución isotónica después de la adición de la cetirizina API. El clorhidrato de cetirizina (a veces se denomina también diclorhidrato de cetirizina) se añadió a cada solución de sal a una dosis de ~10 mg/mL (véase la tabla siguiente para los pesos reales) y se realizó un ajuste del pH (intervalo 4,5-6,5) usando hidróxido sódico 1N y ácido clorhídrico al 1%. Se midió la osmolaridad para determinar cuáles formulaciones de sal API eran isotónicas después de la mezcla. Las formulaciones con contenido de sal al

ES 2 616 703 T3

0,8 % y una osmolalidad del 0,9% superaron el intervalo de osmolalidad isotónica de ~250-310 mOsm/kg de H₂O con mediciones de 331 y 358, respectivamente. Para las formulaciones con contenido de sal en 0,65% y 0,7%, las osmolalidades estaban dentro del intervalo isotónico con mediciones de 285 y 298 respectivamente. Después del ajuste del pH con soluciones de NaOH o HCl añadidas, sólo la formulación con cloruro sódico al 0,65% alcanzó la osmolalidad deseada. Todas las formulaciones eran de aspecto claro e incoloro y tenían una pureza por HPLC de la cetirizina >99.7% y un contenido de ensayo >95%.

Los reactivos utilizados en el estudio fueron:

Cloruro de sodio, USP-FCC, Mallinckrodt, Lote No. 7532Y51617, SLPL No. R-04-046.

Ácido clorhídrico, grado ACS (37%), GFS Chemicals, lote No. P892637, SLPL No. R-08-068.

Hidróxido de sodio, grado ACS, Mallinckrodt, Lote No. C42K50, SLPL No. R-07-036

Agua para inyección, grado USP.

Diclorhidrato de cetirizina						
Muestra	Aspecto	pH	Osmolalidad (mOsm/Kg H ₂ O)	Peso de API (mg/10 mL)	Contenido del ensayo % p/p	% de impurezas totales (a/a)
API, 0.65% NaCl	Solución transparente, incolora	5.4	285	101.7	97.7	0.20
API, 0.7% NaCl	Solución transparente, incolora	5.5	298	101.7	97.5	0.27
API, 0.8% NaCl	Solución transparente, incolora	5.2	331	102.3	99.3	0.22
API, 0.9% NaCl	Solución transparente, incolora	4.9	358	100.6	100.8	0.21
API, 0.65% NaCl	Solución transparente, incolora	4.6	282	101.2	98.3	0.17
API, 0.65% NaCl	Solución transparente, incolora	5.3	287	101.4	95.5*	0.16

*Nota: Se produjo un error de dilución (el volumen de dilución final de la formulación fue ligeramente superior a la dilución requerida) durante la prueba de HPLC de la última formulación que condujo a un valor de ensayo ligeramente inferior (95,5%). Las dos últimas formulaciones se repararon para verificar cualitativamente la primera formulación (la formulación de NaCl al 0,65%) en el intervalo de pH de 4,5-6,5. La última formulación se repitió, y se preparó de nuevo y se ensayó por triplicado para confirmar los resultados del ensayo. Esta formulación se ensayó con un nuevo patrón con la debida diligencia para ser lo más exacta posible para reflejar el ensayo cuantitativo de la formulación. El contenido medio del ensayo (% p/p) de las tres muestras fue de 99,8% (99,5-100,0) como se muestra en la tabla siguiente. Después de 1 semana de ensayo de estabilidad a temperatura acelerada de 60°C, los niveles de impureza y contenido de la formulación descrita a continuación no cambiaron, ni tampoco los valores de pH y osmolalidad.

Muestra	Aspecto	pH	Osmolalidad (mOsm/Kg H ₂ O)	Peso de API (mg/50 mL)	Promedio Contenido del ensayo % p/p	Promedio % De impurezas totales (a/a)
API, 0,65% NaCl	Solución transparente, incolora	5.2	284	500.60	99.8	0.15

Se concluyó que la formulación de inyección de cetirizina HCl con un contenido de sal al 0.65% dio el mejor resultado en pH, osmolalidad y estabilidad del fármaco. Las impurezas totales observadas en los datos se obtuvieron de la API original (0,2-0,3% a/a). No se generaron nuevas impurezas en la formulación y estabilidad.

Estudio de hemólisis

El estudio de hemólisis se realizó con inyección de cetirizina 10 mg/mL a 4 concentraciones diversas equivalentes hasta 40 veces la concentración de C_{max} humana para evaluar su potencial hemolítico en sangre humana, utilizando solución salina como vehículo y control negativo y agua desionizada o estéril para inyección como control positivo. El artículo de ensayo (inyección de cetirizina 10 mg/mL - formulación de la presente invención) se preparó el día del estudio a temperatura ambiente preparando primero una solución madre como sigue:

Composición de Cetirizina HCl Inyección

Componente	% Composición	mg/mL
Clorhidrato de cetirizina, EP	1.00	10.00
Cloruro de sodio, USP	0.65	6.500
Agua para inyección, USP	q.s. a 100%	q.s. a 1.00 mL

Ajuste del pH a 5,3 usando hidróxido de sodio o ácido clorhídrico diluido según sea necesario.

5 (Osmolalidad = 255-315 mOsm/kg, pH = 4,5-6,0)

La solución madre se diluyó a continuación con una solución salina al 0,9% a las siguientes concentraciones: 0,5, 2, 10 y 20 µg/mL (véase la justificación a continuación para las opciones de concentración).

10 El día del estudio, se obtuvieron muestras duplicadas de 1 mL de cada solución de estudio, en diversas ubicaciones del recipiente, incluyendo el artículo de control del vehículo, para su análisis.

Descripción del sistema de prueba:

15 Identidad: Sangre
Especie: Humano
Número total: 4
Sexo: 2 hombres y 2 mujeres
20 Rango de edad: Adulto (18 años o mayor)
Rango de Peso Corporal: Un mínimo de 110 libras
Fuente: Voluntario sano de Calvert

Justificación de la elección de las especies y el número de donantes

25 El artículo de ensayo esta siendo desarrollado para uso en seres humanos. Se ha demostrado que la liberación de hemoglobina a partir de glóbulos rojos lisados es un método eficaz para determinar el potencial hemolítico de los materiales de ensayo después del contacto directo con la sangre (O'Leary, et al., 1969). El número total de donantes utilizados en este estudio es suficiente para proporcionar datos sobre la variación de las respuestas entre individuos.
30 Criba de salud preestudio y criterios de selección.

Se determinó el estado de salud de los donantes humanos. Los donantes eran voluntarios aparentemente saludables (ausencia de cualquier condición de salud o enfermedades conocidas). Los donantes eran no fumadores que no habían tomado fármacos recetados en la última semana, o cualquier medicamento sin receta en las últimas 24 horas, y no habían consumido alcohol en las últimas 24 horas.

35 Ruta de dosificación: in vitro
Frecuencia: Una vez
Procedimiento: Se mezclaron las soluciones de dosificación de los artículos de ensayo (4 concentraciones) y el vehículo y el control positivo con 0,04 mL de los sustratos de sangre.
Justificación de la ruta, niveles de dosis y horario de dosificación.

Los niveles de dosis se seleccionaron con base en la Cmax humana proyectada siguiente:

45 i) cuando se administran 10 mg de cetirizina inyectable en forma de bolo iv, se supone que un ser humano promedio tiene 70 kg, con 5 L de sangre en circulación general, lo que da como resultado la Cmax a 10 mg/5 L, equivalente a 2 µg/mL (Cmax1)
ii) otro método de proyección fue utilizar el modelado farmacocinético:

50 10 mg de cetirizina oral da una Cmax de 311 ng/mL, y un AUC de 4508 ng.hr/mL. La biodisponibilidad absoluta reportada para 10 mg de cetirizina oral está entre 75-90%. En la peor de las situaciones, se tomó una biodisponibilidad absoluta del 75% en el cálculo. La Cmax de la inyección de cetirizina IV (10 mg/mL) se calculó, utilizando el modelo farmacocinético, aproximadamente a 480 ng/mL. La Cmax se redondeó a 500 ng/mL (0,5 µg/mL-Cmax2) para facilitar el cálculo.

55 Basándose en estos supuestos:

- La concentración de la solución de ensayo de 20 µg/mL es equivalente a 10 x Cmax1 y 40 x Cmax2.
- La concentración de solución de ensayo de 10 µg/mL es equivalente a 5 x Cmax1 y 20 x Cmax2.
60 - La concentración de la solución de ensayo de 2 µg/mL es equivalente a 1 x Cmax1 y 4 x Cmax2.
- 0,5 µg/mL de concentración de la solución de ensayo es equivalente a 0.25 x Cmax1 y 1 x Cmax2.
Estas 4 concentraciones se usaron como concentraciones finales para el artículo de prueba.

Ensayo de Recolección de muestras de sangre:

5 Se recolectaron muestras de sangre de 4 humanos sanos voluntarios en tubos heparinizados. Las muestras de sangre se mantuvieron a temperatura ambiente y se probaron el día de la recolección.

Preparación del sustrato de sangre:

10 Se preparó una serie de diluciones de cada muestra de sangre en solución salina. Se añadieron 0.04 ml de cada dilución a 2 ml de agua desionizada. Las muestras se incubaron durante 10 minutos a 37± 2°C y se centrifugaron a aproximadamente 100 x g durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente. La dilución adecuada para cada muestra de sangre individual que da como resultado una densidad óptica (DO) del sobrenadante entre 0,8 y 1.2 a 540 nm se usó para el ensayo (denominado como sustrato sanguíneo).

15 Estudio principal

El ensayo de cada formulación de dosis, control de vehículo, control positivo y control negativo se realizó por duplicado en tubos de vidrio como sigue:

Tubo	Sustrato de Sangre (0,04 ml)	Tratamiento (2 ml)	Dosis (µg/ml)
1 ^a	Humanos 1	Vehículo	-
2 ^b	Humanos 1	Agua	-
4	Humanos 1	Artículo de prueba	0.5 µg/ml
5	Humanos 1	Artículo de prueba	2 µg/ml
6	Humanos 1	Artículo de prueba	10 µg/ml
7	Humanos 1	Artículo de prueba	20 µg/ml
8 ^a	Humanos 2	Vehículo	-
9 ^b	Humanos 2	Agua	-
11	Humanos 2	Artículo de prueba	0,5 µg/ml
12	Humanos 2	Artículo de prueba	2 µg/ml
13	Humanos 2	Artículo de prueba	10 µg/ml
14	Humanos 2	Artículo de prueba	20 µg/ml
15 ^a	Humano 3	Vehículo	-
16 ^b	Humanos 3	Agua	-
18	Humanos 3	Artículo de prueba	0,5 µg/ml
19	Humanos 3	Artículo de prueba	2 µg/ml
20	Humanos 3	Artículo de prueba	10 µg/ml
21	Humanos 3	Artículo de prueba	20 µg/ml
22 ^a	Humanos 4	Vehículo	-
23 ^b	Humanos 4	Agua	-
25	Humanos 4	Artículo de prueba	0,5 µg/ml
26	Humanos 4	Artículo de prueba	2 µg/ml
27	Humanos 4	Artículo de prueba	10 µg/ml
28	Humanos 4	Artículo de prueba	20 µg/ml
30	Solución Salina	Artículo de prueba	0.5 µg/ml
31	Solución Salina	Artículo de prueba	2 µg/ml
32	Solución Salina	Artículo de prueba	10 µg/ml
33	Solución Salina	Artículo de prueba	20 µg/ml

a = control negativo y control de vehículo para hemólisis
b = control positivo para hemólisis

20 Los tubos se mezclaron suavemente y se incubaron sin agitación durante 1 hora a 37°C 2°. Después de la incubación, los tubos se centrifugaron durante 10 minutos a aproximadamente 100 x g a temperatura ambiente (15 a 30°C). La cantidad de hemoglobina en el sobrenadante de cada muestra se analizó espectrofotométricamente a 540 nm.

Recolección y análisis de datos

25 Todos los datos se recolectaron manualmente excepto los datos generados por el espectrofotómetro (Shimadzu). El porcentaje de hemólisis se determinó mediante la fórmula:

$$30 \quad \% \text{ Hemólisis} = \frac{\text{Abs. de TA con sangre} - \text{Abs de solución salina con sangre} - \text{Abs. de TA en solución salina}}{\text{Abs. de agua con sangre} - \text{Abs. de solución salina con sangre}} \times 100$$

ES 2 616 703 T3

El porcentaje de hemólisis de agua más la sangre es del 100%. La solución salina es el control negativo. La hemólisis $\leq 10\%$ se considera insignificante y está libre de hemólisis según el estándar de la industria. El porcentaje de hemólisis se calculó para cada concentración del artículo de ensayo descrito en el presente documento con la muestra de sangre de cada donante. Los datos de hemólisis se presentan a continuación:

5

Donante # 1 – Hombre

Tratamiento	Concentración (µg/ml)	OD ₅₄₀ sin sangre	OD ₅₄₀ con sangre	% Hemólisis
Solución Salina	-	-	0.004	0
Agua	-	-	0.934	100
Artículo de prueba	0.5	-0.002	0.003	0.11
Artículo de prueba	2	-0.001	0.005	0.22
Artículo de prueba	10	-0.002	0.003	0.11
Artículo de prueba	20	-0.002	0.005	0.32

10

Donante # 2 – Mujer

Tratamiento	Concentración (µg/ml)	OD ₅₄₀ sin sangre	OD ₅₄₀ con sangre	% Hemólisis
Solución Salina	-	-	0.007	0
Agua	-	-	0.965	100
Artículo de prueba	0.5	-0.002	0.004	-0.10
Artículo de prueba	2	-0.001	0.003	-0.31
Artículo de prueba	10	-0.002	0.004	-0.10
Artículo de prueba	20	-0.002	0.005	0

Donante # 3 – Hembra

Tratamiento	Concentración (µg/ml)	OD ₅₄₀ sin sangre	OD ₅₄₀ con sangre	% Hemólisis
Solución Salina	-	-	0.002	0
Agua	-	-	0.802	100
Artículo de prueba	0.5	- -0.002	0.005	0.63
Artículo de prueba	2	-0.001	0.005	0.50
Artículo de prueba	10	-0.002	0.004	0.50
Artículo de prueba	20	-0.002	0.005	0.63

15

Donante # 4 – Hombre

Tratamiento	Concentración (µg/ml)	OD ₅₄₀ sin sangre	OD ₅₄₀ con sangre	% Hemólisis
Solución Salina	-	-	0.004	0
Agua	-	-	0.972	100
Artículo de prueba	0.5	-0.002	0.012	1.03
Artículo de prueba	2	-0.001	0.005	0.21
Artículo de prueba	10	-0.002	0.006	0.41
Artículo de prueba	20	-0.002	0.013	1.14

20

Los datos de % de hemólisis demostraron que la inyección de cetirizina descrita en el presente documento está sustancialmente exenta de efecto hemolítico. El ensayo realizado en este documento se llevó a cabo a petición de la FDA y satisface sus normas para demostrar una falta de potencial hemolítico. Así, a diferencia de la hidroxizina madre, que requiere una etiqueta de advertencia de la FDA con respecto a la hidrólisis, las formulaciones descritas en el presente documento están sustancialmente libres de efecto hemolítico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un antihistamínico no sedante para uso en un método para tratar urticaria aguda y/o angioedema asociado con una reacción alérgica aguda en un paciente humano, comprendiendo el método administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una composición para inyección que comprende dicho antihistamínico no sedante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como único agente activo, en una cantidad eficaz para tratar dicha urticaria aguda y/o angioedema, en donde el antihistamínico no sedante es cetirizina o levocetirizina.
- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha inyección comprende: 0,1% a 2% p/v de cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o 0,05% a 1% p/v de levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 0,1 a 0,9% p/v de NaCl; con un pH ajustado de 3 a 9; y agua Q. S..
- 15 3. El compuesto de la reivindicación 2 para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha inyección está libre de regulador.
- 20 4. El compuesto de la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha inyección es una inyección intravenosa que comprende:
1% p/v de cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 0,65% p/v de NaCl; y ajustada a pH 5.4; en una forma de dosificación única de 1 mL.
- 25 5. El compuesto de la reivindicación 1 para el uso según la reivindicación 1, en el que la composición inyectable comprende 10 mg de cetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; cuya duración de acción tarda 24 horas, y se administra una vez al día.
- 30 6. El compuesto de la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicho uso adicional la identificación de un paciente que necesite dicho tratamiento en el que el tratamiento con antihistamínico de primera generación es indeseable o no adecuado; y administrarlo al paciente identificado en necesidad de tal tratamiento.
- 35 7. El compuesto de la reivindicación 6 para el uso según la reivindicación 6, en el que dicho paciente para quien la antihistamina de primera generación es indeseable o no adecuada incluye pacientes ancianos ambulatorios, pacientes OB-gin, pacientes sedados, pacientes con riesgo cardiaco, pacientes con ataques múltiples de reacciones alérgicas agudas en un lapso de pocas horas, pacientes con múltiples fármacos, pacientes con historial de consumo de fármaco desconocido y/o aquellos para los que la sedación es indeseable.