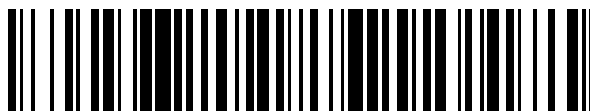


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 076**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.09.2013** **PCT/EP2013/069507**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014** **WO14048836**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2013** **E 13766501 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017** **EP 2900216**

54 Título: **Composiciones acuosas estabilizadas de agentes de bloqueo neuromusculares**

30 Prioridad:

27.09.2012 EP 12186393

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.08.2017

73 Titular/es:

B. BRAUN MELSUNGEN AG (100.0%)
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, DE

72 Inventor/es:

GIL BÉJAR, JUAN y
TIMONEDA RAMIA, CRISTINA

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 628 076 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 acuosas estabilizadas de agentes de bloqueo neuromusculares

5 Campo de la invención

La invención se refiere a una composición acuosa que comprende un agente de bloqueo de amonio cuaternario y un excipiente a base de polihidroxiácido, y a un método para producir dicha composición. Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende dicha composición acuosa. Las composiciones de la presente invención pueden estar comprendidas además en un envase compuesto por vidrio o un polímero orgánico. Adicionalmente, la invención se refiere a un kit farmacéutico que comprende las composiciones de la presente invención.

Antecedentes de la invención

La anestesia se define normalmente como la eliminación de determinadas funciones corporales de un paciente de modo que puedan tolerarse procedimientos quirúrgicos o de diagnóstico. Tradicionalmente, la anestesia comprende los componentes de alivio del dolor (analgesia), pérdida de consciencia (hipnosis), pérdida de funciones vegetativas y relajación muscular (parálisis). Estos efectos pueden obtenerse de un único fármaco que solo proporciona la combinación correcta de efectos, o una combinación de fármacos (tal como somníferos, sedantes, paralizantes y analgésicos) para lograr combinaciones muy específicas de resultados.

Normalmente, con el fin de obtener la relajación de los músculos esqueléticos, se emplean agentes de bloqueo neuromusculares. Su rápida aparición y comportamiento de acción corta son características clave para el éxito de estos fármacos. Por ejemplo, además de la relajación general de músculos esqueléticos para evitar movimientos incontrolados del paciente durante la cirugía, pueden usarse agentes de bloqueo neuromuscular para paralizar las cuerdas vocales permitiendo la intubación de la tráquea o para inhibir la ventilación espontánea.

Un artículo de revista sobre la estructura, conformación y acción de los fármacos de bloqueo neuromuscular del estado de la técnica está disponible de C. Lee, Br.J. Anaesth. 2001, 87 (5), 755-769.

La mayoría de los agentes de bloqueo neuromusculares disponibles actualmente tienen una estructura de amonio cuaternario. Una estructura de este tipo permite la unión al receptor de acetilcolina nicotínico postsináptico interfiriendo o inhibiendo de este modo la unión de acetilcolina al receptor conduciendo finalmente a la relajación muscular.

Normalmente, los agentes de bloqueo neuromusculares se aplican mediante inyección intravenosa. Esto requiere disolver los polvos principalmente liofilizados que contienen el principio activo y los excipientes en un disolvente que contiene agua para inyección y codisolventes opcionales. Recientemente, se han desarrollado nuevas formas de dosificación que proporcionan productos listos para su uso que ya están disueltos. Sin embargo, estos productos prediluidos que comprenden los compuestos farmacéuticos son altamente inestables y requieren un envío y almacenamiento en cadena de frío. Esto es altamente inconveniente y costoso.

Se ha abordado la estabilidad de los agentes de bloqueo neuromusculares en disolución en el pasado. Por ejemplo, el documento EPB-0707853 describe una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un agente de bloqueo neuromuscular y desde el 0,01 hasta el 30% de al menos una sustancia zwitteriónica como estabilizador. Los ejemplos de tales sustancias zwitteriónicas adecuadas incluyen aminoácidos con un punto isoiónico no mayor de 7, en particular, glicina, serina, metionina, alanina, isoleucina, leucina, fenilalanina, prolina, hidroxiprolina, triptófano, tirosina, valina y cisteína.

El documento EP-A-1874319 describe formulaciones de relajante muscular que incluyen uno o más agentes de bloqueo neuromusculares de amonio cuaternario que tienen una tendencia reducida a la degradación hidrolítica, y por tanto estabilidad de vida útil de almacenamiento más larga, cuando se combinan con uno o más aniones orgánicos que tienen al menos seis átomos de carbono y que tienen un pKa de menos de 4,0. Los aniones orgánicos pueden seleccionarse del grupo que consiste en ácido genticónico, sacarina, ácidos glicocólico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, N-acetiltriptófano y dimiristoilfosfatidilglicerol.

El documento WO 2008/065142 describe una composición farmacéutica en forma de una disolución acuosa para la administración parenteral que comprende rocuronio y un derivado de sulfoalquileter-beta-ciclodextrina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que puede almacenarse a temperatura ambiental y/o a mayor pH mientras se mantiene una vida útil de almacenamiento adecuada.

El documento CN 1864667 B da a conocer composiciones farmacéuticas liofilizadas que comprenden bromuro de rocuronio y manitol. Sin embargo, las formulaciones acuosas formadas a partir de las mismas todavía se ven afectadas por una estabilidad a largo plazo insuficiente a elevadas temperaturas.

BASE DE DATOS DE MEDLINE [en línea] BIBLIOTECA NACIONAL DE MEDICINA DE EE.UU. (NLM), BETESDA, MD, EE.UU.; mayo de 1992 (1992-05), DEÁKNÉ E *ET AL.*: "[Pharmaceutic development of injectable Arduan]", n.º de registro de base de datos NLM1323912; y ACTA PHARMACEUTIC HUNGARICA MAY 1992, vol. 62, n.º 3, mayo de 1992 (1992-05), páginas 115-120 da a conocer composiciones acuosas de bromuro de pipercuronio que se estabilizan por manitol.

El documento WO 2008/089709 A2 da a conocer una composición farmacéutica, que comprende oxaliplatino, un disolvente acuoso farmacéuticamente aceptable y un agente estabilizante en una cantidad eficaz de manera estabilizante, en la que el agente estabilizante incluye al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ácidos derivados de azúcares de alcoholes neutros, lactonas de estos ácidos y sales de estos ácidos.

El documento DE 10337710 A1 da a conocer una composición farmacéutica para inyección que comprende amiodarona y ácidos aldónicos y sus glucósidos.

El documento WO 00/44334 A2 da a conocer una formulación de relajante muscular ajustable que comprende bromuro de pipercuronio.

"STABLE PARENTERAL COMPOSITION OF QUATERNARY AMMONIUM NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENT AND PROCEDIMIENTO OF PREPARACIÓN THEREOF", IP.COM JOURNAL, IP.COM INC., WEST HENRIETTA, NY, EE.UU., 31 de octubre de 2008 (31-10-2008), XP013126732 da a conocer composiciones parenterales estables de agentes de bloqueo neuromusculares de amonio cuaternario y procedimientos de preparaciones de los mismos.

Sin embargo, existe una necesidad constante de formulaciones que comprendan agentes de bloqueo neuromusculares que sean estables a temperatura ambiente y proporcionen una vida útil de almacenamiento aceptable (aproximadamente de 18 a 24 meses) requerida para el envío y almacenamiento que conducen a una sostenibilidad medioambiental aumentada, manejo facilitado y costes de compra y comercialización reducidos.

Descripción del dibujo

La figura 1 es un diagrama que muestra la concentración de rocuronio hidrolizado formado en disoluciones que contienen diferentes excipientes a lo largo del tiempo.

Descripción detallada

A menos que se indique de otro modo, las concentraciones en mg/ml se basan en el volumen total de la composición acuosa y las concentraciones en % corresponden al % en peso basándose en el peso total de la respectiva composición.

En todas las formulas en la presente descripción "Me" se refiere a metilo.

La presente invención se refleja en las reivindicaciones independientes. Realizaciones preferidas se describen en las reivindicaciones dependientes.

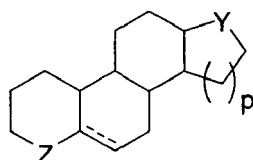
Agente de bloqueo neuromuscular de amonio cuaternario

La composición acuosa de la presente invención comprende un agente de bloqueo neuromuscular de amonio cuaternario, que es una sal de rocuronio.

El agente de bloqueo neuromuscular de amonio cuaternario se selecciona de la clase de agentes de bloqueo neuromusculares esteroideos.

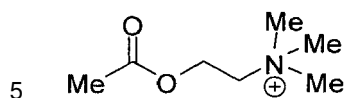
Los agentes de bloqueo neuromusculares esteroideos se derivan de una estructura esteroidea voluminosa rígida (véase la fórmula a continuación) que tiene sustituyentes que imitan la estructura de acetilcolina, es decir la estructura esteroidea está sustituida normalmente con uno o más grupos de amonio cuaternario y uno o más carboxilatos.

Estructura básica de compuestos esteroideos:

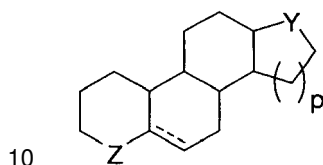


en la que $p = 1$ ó 2 , Y y Z se seleccionan independientemente de CH_2 , O, NH o S, y --- es un enlace sencillo o doble

Acetilcolina:

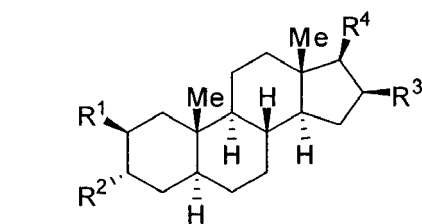


Por ejemplo, el agente de bloqueo neuromuscular de amonio cuaternario se deriva de la siguiente estructura esteroidea:

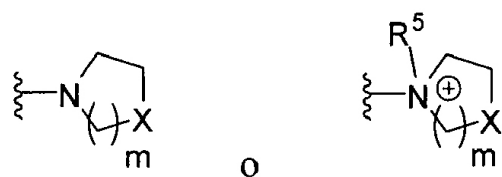


en la que $p = 1$ ó 2 , Y y Z se seleccionan independientemente de CH_2 , O, NH o S, preferiblemente Y y Z son ambos CH_2 , --- es un enlace sencillo o doble, y en la que la estructura esteroidea está sustituida además con al menos un carboxilato, al menos un grupo amonio cuaternario y, opcionalmente, uno o más grupos seleccionados de alquilo y aminas terciarias o combinaciones de los mismos.

Un agente de bloqueo neuromuscular de amonio cuaternario puede ser un compuesto de la siguiente fórmula:

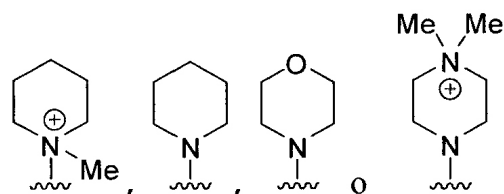


en la que R^1 y R^3 se seleccionan independientemente de aminas terciarias y grupos de amonio cuaternario, preferiblemente R^1 y R^3 se seleccionan independientemente de aminas terciarias cíclicas y grupos de amonio cuaternario cíclicos en los que el ciclo opcionalmente contiene además uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre (es decir uno o más grupos CH_2 en el ciclo están sustituidos por heteroátomos opcionalmente sustituidos), más preferiblemente R^1 y R^3 son sustituyentes de las siguientes formulas:



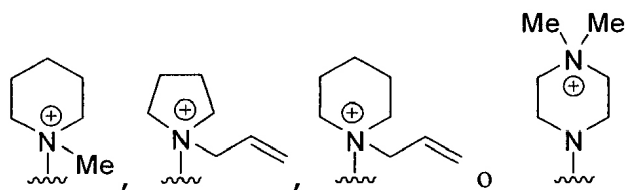
en las que m es un número entero desde 1 hasta 5, $\text{X} = \text{CH}_2$, NR^7 , $\text{N}^+\text{R}^7\text{R}^8$, O o S (en la que R^7 y R^8 son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, preferiblemente H o Me) y $\text{R}^5 =$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$; preferiblemente $m = 1$ ó 2 , $\text{X} = \text{CH}_2$, NR^7 , $\text{N}^+\text{R}^7\text{R}^8$ u O (en la que R^7 y R^8 son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, preferiblemente H o Me) y $\text{R}^5 =$ metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, vinilo, alilo o butenilo.

R^1 puede seleccionarse de

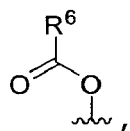


y R^3 se selecciona de

40

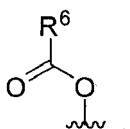


R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidroxilo o



5

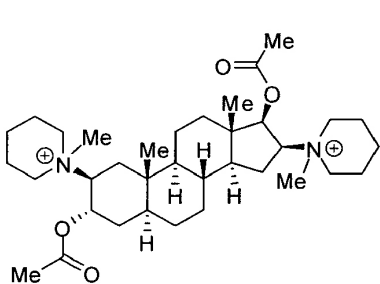
en la que R^6 es un alquilo C_1 - C_{10} , preferiblemente alquilo C_1 - C_4 , más preferiblemente metilo o etilo, con la condición de que al menos uno de R^2 o R^4 sea



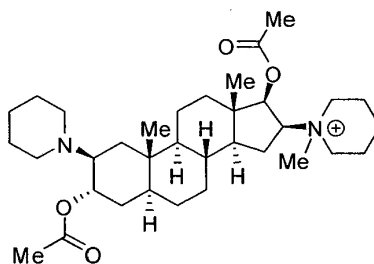
10

Agentes de bloqueo neuromusculares de amonio cuaternario a modo de ejemplo son pancuronio, vecuronio, rocuronio, rapacuronio y pīpecuronio (gráfico 1).

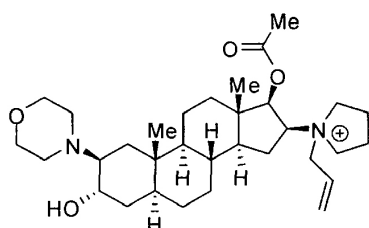
15 Gráfico 1. Agentes de bloqueo neuromusculares de amonio cuaternario seleccionados



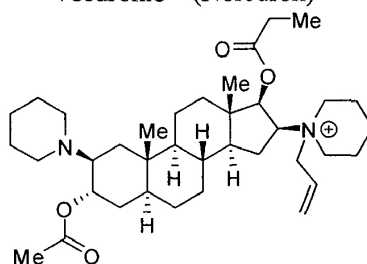
Pancuronio (Pavulon)



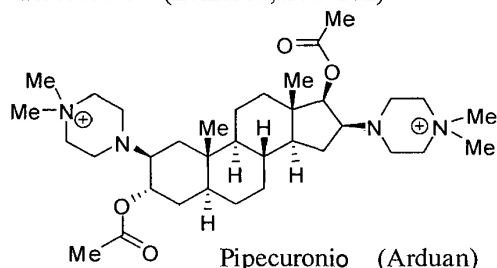
Vecuronio (Norcuron)



Rocuronio (Zemuron, Esmeron)



Rapacuronio (Raplon)



Pīpecuronio (Arduan)

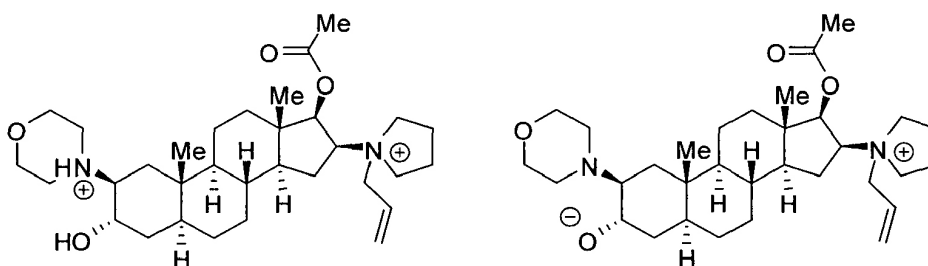
20

La composición acuosa de la presente invención comprende una sal de rocuronio como agente de bloqueo neuromuscular de amonio cuaternario.

Tal como resulta evidente a partir de las estructuras, los agentes de bloqueo neuromusculares descritos anteriormente pueden existir como sales de amonio. Los contraaniones farmacéuticamente aceptables incluyen haluros tales como cloruros, bromuros y yoduros, sulfatos, nitratos, tosilatos, gluconatos, acetatos, formatos, tartratos, etc. Los más preferibles son los haluros.

En una realización preferida de la invención el agente de bloqueo neuromuscular de amonio cuaternario es bromuro de rocuronio.

- 10 Dependiendo del valor de pH de la composición acuosa, los agentes de bloqueo neuromuscular de amonio cuaternario pueden protonarse o desprotonarse. Por ejemplo, a un pH de hasta aproximadamente 6, el rocuronio está presente principalmente en la forma protonada y a un pH de por encima de 12, el rocuronio puede estar desprotonado:



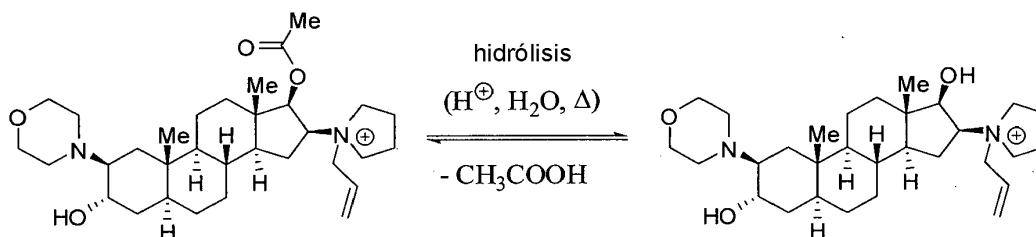
forma protonada de rocuronio

forma desprotonada de rocuronio

Por consiguiente, a lo largo de la presente descripción cuando se hace referencia a agentes de bloqueo neuromusculares de amonio cuaternario, está incluida cualquier forma protonada o desprotonada.

- 20 La concentración del agente de bloqueo neuromuscular de amonio cuaternario está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/ml basándose en el volumen total de la composición acuosa, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/ml, lo más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15 mg/ml.
- 25 La vida útil de almacenamiento de disoluciones acuosas de agentes de bloqueo neuromusculares de amonio cuaternario a temperatura ambiente (25°C) está disminuida significativamente por la formación de productos de hidrólisis. En particular, los restos carboxilato se hidrolizan fácilmente a los alcoholes y ácidos carboxílicos correspondientes (véase la hidrólisis a modo de ejemplo de rocuronio a continuación). En condiciones ácidas la hidrólisis es reversible. Sin embargo, con un exceso de agua (tal como en una disolución acuosa) el equilibrio se desplaza casi completamente hacia el lado de los productos de hidrólisis. En condiciones básicas la hidrólisis es casi irreversible (saponificación). Con el fin de inhibir la hidrólisis de los agentes de bloqueo neuromusculares de amonio cuaternario, se enfrían normalmente las disoluciones. Sin embargo, tal enfriamiento es desfavorable desde el punto de vista medioambiental y económico.

- 35 Hidrólisis a modo de ejemplo de rocuronio:



Polihidroxiácido y las lactonas correspondientes

Se ha encontrado sorprendentemente que la adición de un excipiente seleccionado de un polihidroxiácido, la correspondiente lactona del mismo o una combinación de ambos estabiliza significativamente disoluciones acuosas de agentes de bloqueo neuromusculares de amonio cuaternario en el sentido de que se inhibe la degradación hidrolítica.

La estabilización de las disoluciones hace no solo que el enfriamiento de las formulaciones sea redundante sino que también permite un procedimiento de esterilización térmica (tal como en un autoclave). Debido a la estabilidad

térmica de la disolución debida a la presencia de los excipientes, tal procedimiento de esterilización térmica no afecta negativamente al perfil de estabilidad del producto.

Por consiguiente, la composición acuosa de la presente invención comprende un excipiente seleccionado de ácido D-glucónico, una lactona intramolecular de ácido D-glucónico y una mezcla de los mismos.

El polihidroxiácido es preferiblemente un ácido aldónico, es decir, un polihidroxiácido obtenido de la oxidación de una aldosa (en la que la función aldehído de la aldosa se oxida al ácido carboxílico). El ácido aldónico puede estar presente en la forma D- o L- respectiva. Desde un punto de vista económico está presente la forma D que se produce de manera natural.

Dependiendo del valor de pH de la composición acuosa, el polihidroxiácido puede estar presente en la forma aniónica respectiva (carboxilato y/o alcóxido). Por consiguiente, a lo largo de la presente descripción cuando se hace referencia a polihidroxiácidos, está incluida cualquier forma protonada o desprotonada. Los contraccaciones preferidos son sodio, calcio y potasio. Por ejemplo, en agua a un valor de pH de aproximadamente 4, el ácido D-glucónico está presente como mezcla de ácido D-glucónico con respecto a D-gluconato en una razón de aproximadamente 2:3.

La razón del polihidroxiácido y el carboxilato correspondiente está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 1:50, incluso más preferible en el intervalo de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1:20, lo más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5.

Alternativamente, la composición acuosa de la presente invención comprende una lactona de los polihidroxiácidos descritos anteriormente. Una lactona es un éster cíclico que puede verse como el producto de condensación de un grupo alcohol -OH y un grupo ácido carboxílico -COOH en la misma molécula. La estructura más estable para lactonas son las gamma-lactonas de 5 elementos y las delta-lactonas de 6 elementos porque, como en todos los ciclos orgánicos, los anillos de 5 y 6 elementos minimizan la tensión de ángulos de unión.

Preferiblemente, la composición acuosa de la presente invención comprende una delta-lactona del ácido aldónico de una aldohexosa (n=4), preferiblemente D-glucono-delta-lactona.

En disolución acuosa, pueden hidrolizarse las lactonas a los hidroxiácidos correspondientes que forman una mezcla en constante equilibrio. Este procedimiento puede verse afectado por la concentración así como la temperatura de la disolución. Por consiguiente, en una realización adicional de la invención, la composición acuosa comprende tanto el polihidroxiácido como una lactona intramolecular del mismo. Preferiblemente, la composición acuosa de la presente invención comprende una mezcla de ácido D-glucónico y D-glucono-delta-lactona.

La razón del polihidroxiácido con respecto a la lactona correspondiente está preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 1:50, incluso más preferible en el intervalo de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1:20, lo más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5.

La concentración del excipiente está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/ml basándose en el volumen total de la composición acuosa, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/ml, lo más preferiblemente desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 30 mg/ml.

La presente invención se refiere a una composición acuosa que comprende:

(i) una sal de rocurnio; y

(ii) un excipiente seleccionado de ácido D-glucónico, una lactona intramolecular de ácido D-glucónico, preferiblemente D-glucono-delta-lactona, o una mezcla de los mismos.

Disolvente

El disolvente principal de la composición acuosa de la presente invención es agua. Pueden estar presentes codisolventes adicionales además de agua.

Los codisolventes adecuados para la administración parenteral son benzoato de bencilo, etanol, glicerol, glicoles tales como propilenglicol y polietilenglicol (especialmente PEG 300 y PEG 3350).

En una realización preferida la cantidad de agua en el disolvente es de al menos el 50% en peso, más preferiblemente al menos el 80% en peso, especialmente al menos el 95% en peso, basándose en la cantidad total de disolvente. Lo más preferiblemente, el agua es el único disolvente presente en la composición acuosa de la presente invención.

Agente de tampón

Además, la composición acuosa de la presente invención comprende un agente de tamponamiento opcional. Un agente de tamponamiento normalmente comprende un ácido débil y su base conjugada o una base débil y su ácido conjugado. Preferiblemente, el agente de tamponamiento de la presente invención es un tampón a base de citrato, acetato, fosfato o una combinación de los mismos. Más preferiblemente, el agente de tamponamiento de la presente invención es un tampón a base de citrato y acetato.

Se ha encontrado que la composición acuosa de la presente invención puede estabilizarse incluso adicionalmente cuando el valor de pH se ajusta desde neutro hasta ácido, preferiblemente ácido tal como por debajo de un valor de pH por debajo de 7 o por debajo de 6. Preferiblemente, el valor de pH de la composición acuosa de la presente invención está en el intervalo de aproximadamente 2,0 o más a aproximadamente 7,0 o menos, más preferiblemente desde aproximadamente 3,0 o más hasta aproximadamente 5,0 o menos, lo más preferiblemente desde aproximadamente 3,8 o más hasta aproximadamente 4,0 o menos.

Como sabe el experto, el valor de pH de la composición puede ajustarse mediante la adición de ácidos y bases adecuados tales como, por ejemplo, ácido acético e hidróxido de sodio.

Excipientes adicionales

Excipientes farmacéuticamente adecuados adicionales que son habituales en la técnica pueden estar comprendidos en las composiciones de la presente invención incluyendo aceite, conservantes, agentes de solubilización, de suspensión, de emulsión o espesantes, agentes quelantes, antioxidantes y agentes reductores, conservantes antimicrobianos, agentes de carga, protectores, ajustadores de tonicidad y excipientes especiales, etc. Preferiblemente, dichos excipientes son adecuados para la administración parenteral.

Los aceites adecuados son por ejemplo aceite de cacahuete (maní), aceite de semilla de algodón, aceite de soja y aceite de sésamo.

Los agentes de solubilización, suspensión, emulsión o espesantes adecuados son por ejemplo goma arábica, estearato de aluminio, carboximetilcelulosa (CMC), polivinilpirrolidona (PVP), desoxicolato de sodio, lecitina, colágeno hidrolizado, ácidos grasos polioxietilados, aceite de ricino polioxietilado, polisorbato 80 y 20, dodecilsulfato de sodio (SDS) y sorbitol.

Los agentes quelantes adecuados son por ejemplo diversas sales de EDTA.

Los antioxidantes y agentes reductores adecuados son por ejemplo ascorbato, sulfito de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tioglicerol, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT) y cisteína.

Los conservantes adecuados son por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, clorobutanol, parabenos, fenol, 2-fenoxietanol y tiomersal (timerosal).

Los agentes de carga, protectores o ajustadores de tonicidad adecuados son por ejemplo sales tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio y cloruro de calcio, aminoácidos tales como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, glicina e histidina y albúmina, colágeno hidrolizado, glucosa, sacarosa, manitol, inositol, sorbitol, lactosa, ácido cítrico, imidazol, PEG 3350, PVP y polisorbato 80.

Excipientes especiales son por ejemplo gamma-ciclodextrinas, hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), sílice, zinc, protamina y sacarina de sodio.

Preferiblemente la cantidad de excipientes adicionales es generalmente menos del 10% en peso basándose en la composición total, más preferible menos del 5% en peso, especialmente menos del 1% en peso.

Preparación

La composición de la presente invención puede prepararse fácilmente.

El método para preparar la composición acuosa de la presente invención comprende:

- proporcionar una sal de rocurnio, en el que la sal de rocurnio puede liofilizarse opcionalmente,
- proporcionar un excipiente seleccionado de ácido D-glucónico, una lactona intramolecular de ácido D-glucónico y una mezcla de los mismos, en el que dicho excipiente se liofiliza opcionalmente,

- mezclar la sal de rocuronio y el excipiente en agua (preferiblemente agua para inyección) para dar una composición acuosa líquida (preferiblemente una disolución).

Realizaciones preferidas con respecto al agente de bloqueo neuromuscular de amonio cuaternario y el excipiente se describen anteriormente en más detalle.

La liofilización es particularmente útil para la conservación de agentes de bloqueo neuromusculares de amonio cuaternario y excipientes muy sensibles (en particular sensibles a la temperatura).

El agente de bloqueo neuromuscular de amonio cuaternario se añade preferiblemente a una concentración de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg/ml basándose en el volumen total de la composición acuosa, más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50 mg/ml, lo más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15 mg/ml. El excipiente se añade preferiblemente a una concentración de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg/ml, más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50 mg/ml, lo más preferiblemente desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 30 mg/ml.

La razón en peso de agente de bloqueo neuromuscular de amonio cuaternario con respecto a excipiente está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1:5, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4, lo más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:3.

Opcionalmente puede añadirse un agente de tampón tal como una mezcla de citrato de sodio y acetato de sodio. La concentración del tampón está preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 50 mg/ml basándose en el volumen total de la composición acuosa, más preferible desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 25 mg/ml, lo más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 mg/ml. La composición se ajusta preferiblemente a un valor de pH de en el intervalo de aproximadamente 2,0 o más a aproximadamente 7,0 o menos, más preferiblemente desde aproximadamente 3,0 o más hasta aproximadamente 5,0 o menos, lo más preferiblemente desde aproximadamente 3,8 o más hasta aproximadamente 4,0 o menos. El valor de pH de la composición puede ajustarse mediante la adición de ácidos y bases adecuados tales como ácido acético e hidróxido de sodio.

Además, la osmolalidad de la composición puede ajustarse opcionalmente. Por ejemplo, el ajuste puede llevarse a cabo ajustando la concentración del excipiente y/o mediante la adición de agentes de tonicidad adicionales tales como NaCl. La osmolalidad de la composición acuosa está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 270 a aproximadamente 340 mOsm/kg, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 285 a aproximadamente 315 mOsm/kg.

La temperatura durante la preparación de la composición está preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50°C, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 50°C y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 18 a aproximadamente 30°C.

En una realización preferida, el método para preparar la composición acuosa de la presente invención comprende:

- proporcionar una sal de rocuronio;
- proporcionar un excipiente seleccionado de ácido D-glucónico, una lactona intramolecular de ácido D-glucónico, preferiblemente D-glucono-delta-lactona, o una mezcla de los mismos;
- mezclar la sal de rocuronio y el excipiente en agua para inyección para dar una composición acuosa líquida (preferiblemente una disolución), en el que la concentración de la sal de rocuronio está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/ml y la concentración del excipiente está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/ml basándose en el volumen total de la composición acuosa.

Composición farmacéutica

La composición acuosa de la presente invención es adecuada para usarse como composición farmacéutica. Por consiguiente, una realización adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende o consiste en la composición acuosa de la presente invención. Para aplicaciones farmacéuticas, la composición acuosa de la presente invención es preferiblemente una disolución e inyectable, y especialmente la composición farmacéutica puede administrarse por vía parenteral. Además, la osmolalidad de la composición acuosa está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 270 a aproximadamente 340 mOsm/kg, más preferiblemente la osmolalidad de la composición acuosa está en el intervalo de aproximadamente 285 a aproximadamente 315 mOsm/kg.

Las composiciones farmacéuticas pueden usarse en anestesia, en particular para la relajación de músculos

esqueléticos que se requiere por ejemplo durante cirugía o ventilación mecánica o para la facilitación de intubación endotraqueal. Sin embargo, puesto que los pacientes son todavía conscientes del dolor después de la completa relajación de los músculos, debe darse un anestésico general y/o analgésico al paciente para evitar la conciencia de la anestesia.

5 En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida para administración parenteral que comprende:

10 5-20 mg/ml de bromuro de rocuronio, 15-35 mg/ml de una mezcla que comprende ácido D-glucónico y las respectivas lactonas del mismo, y 1-10 mg/ml agente de tamponamiento que comprende acetato y citrato basándose en el volumen total de la composición farmacéutica líquida, en agua, en la que el pH de la composición está en el intervalo de 3,8 a 4,0 y la osmolalidad está en el intervalo de 285 a 315 mOsm/kg.

15 La composición farmacéutica puede administrarse por ejemplo mediante inyección o perfusión.

Además, la composición acuosa de la presente invención puede formar parte de un kit médico que está listo para el uso clínico. Tales kits comprenden normalmente dos o más compartimentos que contienen suministros y, opcionalmente, equipo para el uso clínico directo. Los kits de la presente invención pueden comprender, por ejemplo, medicación relevante adicional tal como paralizantes adicionales, anestésicos generales, anestésicos
20 locales, sedantes, somníferos y/o analgésicos.

Envase

25 La composición acuosa de la presente invención puede estar contenida en un envase compuesto por vidrio o polímeros orgánicos tales como polietileno y/o polipropileno que pueden ser permeables al oxígeno. Los envases, tales como viales o ampollas compuestos por polímeros orgánicos son ventajosos puesto que no se rompen y el manejo es más fácil. Preferiblemente, el polímero orgánico es semipermeable al oxígeno.

30 Preferiblemente el envase está libre de PVC (poli(cloruro de vinilo)), DEHP (Bis-(2-etilhexil)ftalato) y látex (caucho natural). Los envases adecuados están disponibles por ejemplo con el nombre comercial Mini-Plasco® (BBraun Melsungen, Alemania).

Ejemplos

35 *Materiales:*

Se han recibido los siguientes materiales de proveedores comerciales y se han usado tal como se recibieron sin ningún tratamiento adicional:

40 Bromuro de rocuronio: Farmahispania S.A., España, calidad inyectable,

Acetato de sodio 3H₂O: Verdugt B.V., Alemania,

45 NaOH: 1 mol/l (1N) SV, PANREAC QUIMICA S.L.U., España,

Ácido acético (glacial): (Reac. Farm. Eur.) PA-ACS-ISO, PANREAC QUIMICA S.L.U., España,

Cloruro de sodio: Esco France S.A.S., Francia,

50 D-Glucosa monohidratada: Cargill S.L.U., España,

D-Manitol: Roquette, S.A., Francia,

55 D-(+)-Glucono-delta-lactona: Sigma-Aldrich Química SA, España,

Glicerofosfato de sodio 5H₂O: Dr. Paul Lohmann GmbH KG, Alemania,

L-Serina: 99% PS, PANREAC QUIMICA S.L.U., España,

60 Glicina: (RFE, USP, BP, Farm. Eur.) PRS-CODEX, PANREAC QUIMICA S.L.U., España,

Hidroxietil-almidón (HES): BBraun Crissier (Suiza), grado de sustitución molar de 0,55, peso molecular promedio (Mn) de 70.000, razón C₂/C₆ de 2 a 7.

65 Solutol® HS15 y Kollidon® 12PF se han obtenido de BASF (Alemania).

El solubilizante Solutol® HS 15 (polietilenglicol 660 - 12-hidroxiestearato) es un tensioactivo no iónico producido a partir de ácido 12-hidroxiestearico y óxido de etileno. Kollidon® 12PF comprende polivinilpirrolidona soluble.

El agua para inyección (WFI) se ha recibido de BBraun Rubi (España).

5

Ejemplo 1

Hidrólisis de rocuronio (48 días, 40°C/55°C)

- 10 En viales de vidrio incoloros de 20 ml se han disuelto bromuro de rocuronio (10 mg/ml), los excipientes (véase la tabla 1) y acetato de sodio·3H₂O (2,0 mg/ml) en agua. En el caso de HES, Solutol® y Kollidon® se ha añadido NaCl al 0,33% a la disolución como agente de tonicidad. Se ha ajustado el valor de pH de la disolución a 4,0 mediante la adición de ácido acético (50% v/v) o hidróxido de sodio (1,0 M). Luego se introdujeron las formulaciones en un autoclave usando un ciclo de esterilización con sobresaturación (121°C, 15 min). Se almacenaron las muestras a 40±2°C y 55±3°C en una cámara de estabilidad y se analizaron las formulaciones después de 6, 17, 33 y 48 días. Se ha realizado la evaluación de la estabilidad de las disoluciones en base a la apariencia de las disoluciones, el valor de pH, osmolalidad, contenido en rocuronio y su respectivo producto hidrolizado (des-17-acetil-rocuronio) determinado por HPLC (método adaptado para bromuro de rocuronio, British Pharmacopoeia 2008).
- 15
- 20 Los resultados de estabilidad relativa del estudio de 48 días se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Estudio de estabilidad de 48 días

Muestra	Excipiente (mg/ml)		Ajuste de pH a pH = 4	Osmolalidad teórica (mOsm/kg)	Estabilidad después de 48 d
1	NaCl	3,3	Ácido acético al 50% v/v	242	0
2	D-glucosa	20,0		240	0
3	D-manitol	20,0		239	0
4	D-glucono-δ-lactona	25,0	NaOH 1,0 M	270	+
5	Glicerofosfato	15,0	Ácido acético al 50% v/v	-	-
6	L-serina	15,0		-	0
7	Glicina	10,0		-	0
8	HES	10,0		-	0
9	Solutol®	5,0		-	0
10	Kollidon®	5,0		-	0

0 = normal; - = estabilidad inferior; + = estabilidad superior

- 25 Estimación de vida útil de almacenamiento (25°C)

Se ha estimado el periodo de vida útil de almacenamiento (10% de pérdida de potencia) de las muestras a 25°C generando un modelo Arrhenius en base a los datos del estudio de hidrólisis de 48 días de bromuro de rocuronio (véase la tabla 2).

30

Se realiza una estimación aproximada de la vida útil de almacenamiento con los gráficos de cinética característica. Se mide experimentalmente cómo cambia la concentración de rocuronio a medida que progresa la reacción de hidrólisis. Este método es una aproximación de modo que los datos experimentales se ven afectados por error aleatorio y en una primera revisión de formulaciones no se estudian a varias temperaturas.

35

Se determina la constante de velocidad a cada temperatura usando un diagrama de dispersión de tiempo frente a concentración de rocuronio mediante una reacción de orden cero cinético y frente al logaritmo natural de la concentración de rocuronio mediante una reacción de primer orden cinético y su ley de velocidad integrada.

Orden de reacción	Ley de velocidad integrada	Gráfico cinético	Pendiente	Ecuación de Arrhenius	Gráfico de Arrhenius
Cero	$[ROC] = [ROC]_0 - Kt$	$[ROC]$ frente a t	-K	$\ln K = \ln A - (E/RT)$	$\ln K$ frente a $1/T$
Primero	$[ROC] = [ROC]_0 e^{-Kt}$	$\ln[ROC]$ frente a t	-K		

40

[ROC] = Concentración de rocuronio
[ROC]₀ = Concentración inicial de rocuronio

K = constante de velocidad

t = tiempo

T = Temperatura

A = factor preexponencial

5 E = energía de activación

A partir del gráfico de Arrhenius es posible determinar los valores de A y E. Con estos parámetros es posible usar la ecuación de Arrhenius para proyectar la constante de velocidad a cualquier temperatura.

- 10 Una vez que se obtiene la constante de velocidad a la temperatura deseada (tal como 25°C), se estima la vida útil de almacenamiento mediante el respectivo orden de reacción cinética.

Tabla 2. Estimación de vida útil de almacenamiento

		Estimación de vida útil de almacenamiento (meses), nivel de confianza del 90%, 25°C	
n.º	Formulación	Orden cero (degradación de K)	Primer orden (degradación de K)
1	NaCl al 0,33%	18,7	19,9
2	D-glucosa al 2,0%	32,2	34,7
3	D-manitol al 2,0%	36,4	39,6
4	D-glucono-δ-lactona al 2,5%	119,4	130,8
5	Glicerofosfato al 1,5%	15,0	16,4
6	L-serina al 1,5%	63,2	70,2
7	Glicina al 1,0%	35,6	40,2
8	HES al 1,0%	20,5	22,3
9	Solutol® al 0,5%	36,9	41,1
10	Kollidon® al 0,5%	8,9	9,6

15 Ejemplo 2

Hidrólisis de rocuronio (9 semanas, 55°C)

- 20 En viales Mini-Plasco® de 5 ml se han disuelto bromuro de rocuronio (10 mg/ml), los excipientes (véase la tabla 3) y acetato de sodio·3H₂O (2,0 mg/ml) en agua. Se ha ajustado el valor de pH de la disolución mediante la adición de ácido acético (50% v/v) o hidróxido de sodio (1,0 M). Luego se introdujeron las formulaciones en un autoclave usando ciclos optimizados en sus formatos y se pusieron en las cámaras de estabilidad a una temperatura de 55±3°C. Se analizaron las formulaciones después de 7, 18, 20, 32, 33, 46, 47 y 61 días. Se ha realizado la
- 25 evaluación de la estabilidad de las disoluciones en base a la apariencia de las disoluciones, el valor de pH, osmolalidad, contenido en rocuronio y su respectivo producto hidrolizado (des-17-acetil-rocuronio) determinado por HPLC (método adaptado para bromuro de rocuronio, British Pharmacopoeia 2008).

Tabla 3. Formulaciones del ejemplo 2

Muestra	Excipiente (mg/ml)		Ajuste de pH (pH)	
1	NaCl	3,3	Ácido acético al 50% v/v	3,3
2	NaCl	3,3		4,0
3	D-glucosa	20		4,0
4	D-manitol	20		4,0
5	Glicina	10		4,0
6	D-glucono-δ-lactona	25	NaOH 1,0 M	3,3
7	D-glucono-δ-lactona	25		4,0

- 30 La concentración de rocuronio hidrolizado (des-17-acetil-rocuronio) en las muestras individuales tal como se determina mediante HPLC se muestra en la figura 1. Como resulta evidente a partir de la figura 1, las disoluciones

de rocuronio que contienen D-glucono- δ -lactona son significativamente más estables frente a la hidrólisis que las disoluciones que contienen otros excipientes.

Ejemplo 3

Se compara manitol, un excipiente usado comúnmente, con D-glucono- δ -lactona al mismo nivel de concentración: En viales Mini-Plasco[®] de 10 ml se han disuelto bromuro de rocuronio (10 mg/ml), los excipientes (véase la tabla 4) y acetato de sodio·3H₂O (2,0 mg/ml) en agua. Luego se introdujeron las formulaciones en un autoclave usando ciclos optimizados en sus formatos y se pusieron en cámaras de estabilidad a una temperatura de 25 $\pm$ 2°C / 60 $\pm$ 5% de HR, 40 $\pm$ 2°C / 75 $\pm$ 5% de HR y 55 $\pm$ 3°C. Se analizaron las formulaciones después de 0, 7, 19 y 33 días. Se ha realizado la evaluación de la estabilidad de las disoluciones en base a la apariencia de las disoluciones, el valor de pH, osmolalidad, contenido en rocuronio y su respectivo producto hidrolizado (des-17-acetil-rocuronio) determinado por HPLC (método adaptado para bromuro de rocuronio, British Pharmacopoeia 2008).

Tabla 4. Formulaciones del ejemplo 3

	Material de partida	Formulaciones	
		FA	FB
Principio activo	Bromuro de rocuronio (g)	1,00	1,00
Agente de tamponamiento	Acetato de sodio • H ₂ O (mg)	200,0	500,0
	Citrato de sodio • H ₂ O (mg)	--	500,0
Ajustador de pH	Ácido acético al 50% c.s.p.	pH 3,8 – 4,2	Sin ajuste
Agente de tonicidad	Gluconolactona (g)	--	2,5
	Manitol (g)	2,5	--
Disolvente	Agua para inyecciones (ml)	100,0	100,0
Osmolalidad (mOsm/Kg)		321	298
Disolución de pH		3,8-4,2	3,8-4,2

La concentración de rocuronio hidrolizado (des-17-acetil-rocuronio) en las muestras individuales tal como se determina mediante HPLC se muestra en la figura 2. Como resulta evidente a partir de la figura 2, las disoluciones de rocuronio que contienen D-glucono- δ -lactona son significativamente más estables frente a la hidrólisis que las disoluciones que contiene manitol.

REIVINDICACIONES

1. Composición acuosa que comprende:
 - 5 (i) una sal de rocuronio; y
 - (ii) un excipiente seleccionado de ácido D-glucónico, una lactona intramolecular de ácido D-glucónico, y una mezcla de los mismos.
- 10 2. Composición acuosa según la reivindicación 1, en la que el excipiente es una mezcla de ácido D-glucónico y una lactona intramolecular del mismo.
3. Composición acuosa según la reivindicación 1 ó 2, en la que la lactona intramolecular de ácido D-glucónico es D-glucono-delta-lactona.
- 15 4. Composición acuosa según las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un agente de tamponamiento, en la que el agente de tamponamiento se selecciona preferiblemente de un tampón a base de citrato, acetato, fosfato o una combinación de los mismos, preferiblemente un tampón a base de citrato y acetato.
- 20 5. Composición farmacéutica líquida que comprende o consiste en la composición acuosa según las reivindicaciones 1 a 4.
6. Composición farmacéutica líquida según la reivindicación 5, para su uso en anestesia o para su uso como relajante muscular.
- 25 7. Método para producir una composición acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende las etapas de:
 - a) proporcionar una sal de rocuronio, en el que dicha sal de rocuronio se liofiliza opcionalmente,
 - 30 b) proporcionar un excipiente seleccionado de ácido D-glucónico, una lactona intramolecular de ácido D-glucónico y una mezcla de los mismos, en el que dicho excipiente se liofiliza opcionalmente,
 - c) mezclar la sal de rocuronio de la etapa a) y el excipiente de la etapa b) en agua para dar una composición acuosa.
- 35 8. Método según la reivindicación 7, en el que la concentración del agente de bloqueo neuromuscular de amonio cuaternario está en el intervalo de 1 a 100 mg/ml, preferiblemente, de 5 a 50 mg/ml, lo más preferiblemente de 5 a 15 mg/ml y la concentración del excipiente está en el intervalo de 1 a 100 mg/ml, preferiblemente de 5 a 50 mg/ml, lo más preferiblemente de 15 a 30 mg/ml basándose en el volumen total de la composición acuosa.
- 40 9. Método según las reivindicaciones 7 u 8, que comprende además:
 - añadir un agente de tampón, preferiblemente un tampón a base de citrato y acetato,
 - 45 - ajustar el valor de pH de la composición acuosa, preferiblemente a un intervalo de 2,0 a 7,0, más preferiblemente desde 3,0 hasta 5,0, lo más preferiblemente desde 3,8 hasta 4,0, y
 - opcionalmente, ajustar la osmolalidad de la composición acuosa, preferiblemente a un intervalo de 270 a 340 mOsm/kg, más preferiblemente desde 285 hasta 315 mOsm/kg.
- 50 10. Método según la reivindicación 7 a 9, en el que el agente de bloqueo neuromuscular de amonio cuaternario es una sal de rocuronio y el excipiente es D-glucono-delta-lactona.
11. Uso de un excipiente seleccionado de ácido D-glucónico, una lactona intramolecular de ácido D-glucónico, y una mezcla de los mismos para estabilizar una composición acuosa que comprende una sal de rocuronio.
- 55 12. Envase que contiene la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 ó 5 a 6, en el que el envase está compuesto por un polímero orgánico o vidrio.
- 60 13. Envase según la reivindicación 12, en el que el envase está compuesto por polietileno, polipropileno o una mezcla de los mismos.
14. Kit que comprende la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 ó 5 a 6.
- 65 15. Kit según la reivindicación 14, en el que el kit comprende además un paralizante adicional, un anestésico general, un anestésico local, un sedante, un somnífero, y/o un analgésico.

Figura 1

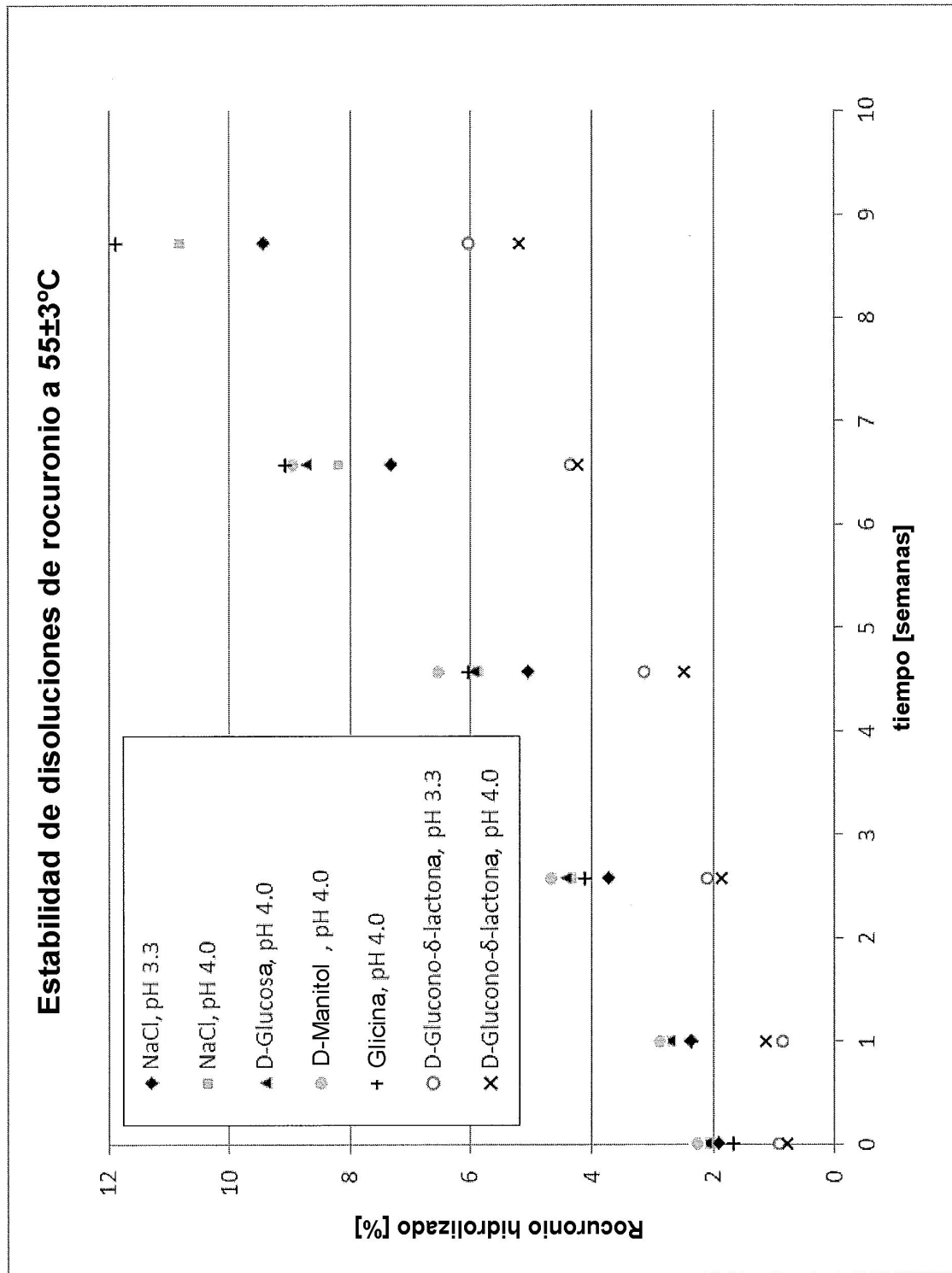


Figura 2

