

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 389**

51 Int. Cl.:

A61K 31/55	(2006.01)	A61K 9/19	(2006.01)
A61K 47/06	(2006.01)	A61K 31/5513	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)	C07D 243/16	(2006.01)
A61K 47/36	(2006.01)	C07D 243/24	(2006.01)
A61K 47/38	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
A61K 31/5517	(2006.01)		
A61K 9/14	(2006.01)		
A61K 47/12	(2006.01)		
A61K 47/26	(2006.01)		
A61K 47/40	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2013 PCT/EP2013/060543**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO13174883**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2013 E 13730128 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2852389**

54 Título: **Composiciones que comprenden benzodiazepinas de acción corta**

30 Prioridad:

22.05.2012 EP 12168968

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

26.01.2018

73 Titular/es:

**PAION UK LIMITED (100.0%)
Chivers Way
Histon, Cambridge CB24 9ZR, GB**

72 Inventor/es:

**GRAHAM, JOHN AITKEN;
BAILLIE, ALAN JAMES;
WARD, KEVIN RICHARD y
PEACOCK, THOMAS**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 651 389 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 que comprenden benzodiazepinas de acción corta

5 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden benzodiazepinas o sales farmacéuticamente aceptables de estas y a su uso como productos farmacéuticos.

10 Los compuestos de benzodiazepina se conocen por su capacidad de unirse a un sitio en un complejo de canal de iones cloruro/receptor específico que se conoce como el receptor GABA_A. La unión del compuesto de benzodiazepina potencia la unión del neurotransmisor inhibitorio ácido 7-aminobutírico (GABA) al complejo, lo que conduce a la inhibición de la función neuronal normal. Los fines terapéuticos del tratamiento con compuestos de benzodiazepinas son en particular la producción de sedación o hipnosis, inducción de ansiolisis, inducción de la relajación muscular, tratamiento de convulsiones o inducción y/o mantenimiento de la anestesia en un mamífero. Ver generalmente, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, octava edición; Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P., Eds.; Pergamon Press: Nueva York, 1990; pág. 303-304, 346-358.

20 Las benzodiazepinas de acción corta que pueden proporcionar perfiles de recuperación más rápidos son objeto de investigaciones clínicas (W. Hering *et al.*, Anesthesiology 1996, 189, 85 (Supl.); J. Dingemanse *et al.*, Br. J. Anaesth 1997, 79, 567-574). Otros compuestos de interés se describen en los documentos núm. WO 96/23790, WO 96/20941 y US 5665 718. Otras publicaciones que describen benzodiazepinonas incluyen E. Manghisi y A. Salimberni, Boll. Chim. Farm. 1974, 113, 642-644, W. A. Khan y P. Singh, Org. Prep. Proc. Int. 1978, 10,105-111 y J. B. Hester, Jr, *et al.*, J. Med. Chem. 1980, 23, 643-647. Las benzodiazepinas, tales como diazepam, lorazepam y midazolam, todas se metabolizan por procesos dependientes del hígado. Los metabolitos activos, que a menudo se metabolizan mucho más lentamente que el fármaco original, pueden generarse por estos mecanismos hepáticos lo que prolonga la duración de la acción de muchas benzodiazepinas (T. M. Bauer *et al.*, Lancet 1995, 346, 145-7). La sobredosificación inadvertida se asocia con el uso de benzodiazepinas (A. Shafer, Crit Care Med 1998, 26, 947-956), particularmente en la unidad de cuidados intensivos, donde las benzodiazepinas, tales como el midazolam, disfrutan de un uso frecuente.

30 Las benzodiazepinas de acción corta se describen adicionalmente en el documento núm. WO 2000/69836 A1. Las benzodiazepinas como se describen en la presente descripción comprenden un resto éster de ácido carboxílico y se inactivan mediante esterasas tisulares no específicas.

35 El documento núm. WO 2008/007071 A1 describe una sal de besilato altamente cristalina de una benzodiazepina con un resto éster de ácido carboxílico como se describe en el documento núm. WO 2000/69836 A1. El documento WO 2008/007081 A1 describe una sal de esilato de una benzodiazepina.

40 Los productos que se usan como sedantes o agentes anestésicos normalmente se almacenan a temperatura ambiente. Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar formulaciones de benzodiazepinas de acción corta, que exhiban suficiente estabilidad a temperatura ambiente. En adición a los productos que requieren presentarse como estériles, por ejemplo, para inyección a través de varias vías, el proceso que se usa para producir estas formulaciones debe ser capaz de procesarse de manera que garantice la seguridad de la esterilidad, p. ej., por filtración aséptica.

45 En particular fue un objeto de la presente invención encontrar composiciones farmacéuticamente aceptables con suficiente estabilidad a temperatura ambiente para las benzodiazepinas de acción corta como se describe en los documentos núm. WO 2000/69836 A1, WO 2008/007071 A1 y WO 2008/007081 A1.

50 Los ensayos que se llevaron a cabo con estos compuestos mostraron que las soluciones acuosas de los compuestos no tienen suficiente estabilidad a temperatura ambiente y muestran una fuerte degradación en un corto período de tiempo. Por lo tanto, se deben encontrar enfoques alternativos.

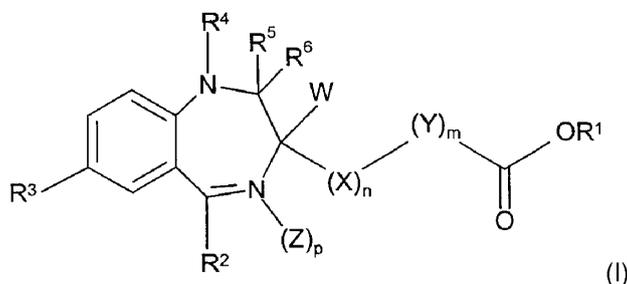
Una técnica conocida para estabilizar compuestos lábiles al agua es el método de liofilización. Sin embargo, la liofilización de la benzodiazepina del documento núm. WO 2008/007071 A1 por sí sola no dio como resultado una estabilidad satisfactoria de esta benzodiazepina.

55 Los inventores descubrieron ahora que pueden obtenerse formulaciones liofilizadas estables, cuando se formulan mezclas de la benzodiazepina con excipientes higroscópicos y/o cuando la formulación liofilizada es al menos en parte amorfa. Además, se demostró que puede utilizarse un proceso de secado alternativo, que se conoce como secado por pulverización, para obtener el mismo efecto.

60 La presente invención proporciona composiciones liofilizadas o secadas por pulverización que comprenden una benzodiazepina y al menos un excipiente higroscópico farmacéuticamente aceptable que es un carbohidrato que se selecciona de entre disacáridos y dextrano, un uso de una mezcla de al menos un disacárido y al menos un dextrano, y un método de preparación que se establecen en las reivindicaciones.

La presente descripción describe adicionalmente una composición que comprende una mezcla de al menos una benzodiazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y al menos un excipiente higroscópico farmacéuticamente aceptable, en donde la benzodiazepina comprende al menos un resto éster de ácido carboxílico.

De acuerdo con la descripción la benzodiazepina es, preferentemente, un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



en donde

W es H, un alquilo ramificado C₁-C₄, o un alquilo de cadena lineal;

X es CH₂, NH, o NCH₃; n es 1 o 2;

Y es O o CH₂; m es 0 o 1;

Z es O; p es 0 o 1;

R¹ es un alquilo de cadena lineal C₁-C₇, un alquilo de cadena ramificada C₃-C₇, un haloalquilo C₁-C₄, un cicloalquilo C₃-C₇, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo o un heteroaralquilo;

R² es fenilo, 2-halofenilo o 2-piridilo,

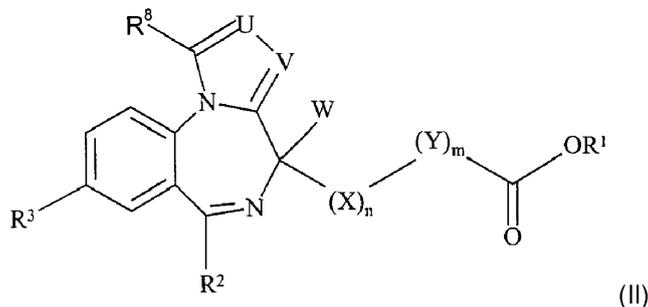
R³ es H, Cl, Br, F, I, CF₃, o NO₂;

(1) R⁴ es H, un alquilo C₁-C₄, o un dialquilaminoalquilo y R⁵ y R⁶ juntos representan un átomo de S u oxígeno único que se une al anillo de diazepina por un doble enlace y p es cero o 1; o (2) R⁴ y R⁵ juntos forman un doble enlace en el anillo de diazepina y R⁶ representa el grupo NHR⁷ en donde R⁷ es H, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, bencilo o bencilo mono o disustituido independientemente con sustituyentes halógenos, alquilpiridilo C₁₋₄ o alquilimidazolilo C₁₋₄ y p es cero; o (3) R⁴, R⁵ y R⁶ forman el grupo -CR⁸=U-V= en donde R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₃, U es N o CR⁹ en donde R⁹ es H, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₄ -alquilo C₁₋₄, V es N o CH y p es cero.

El término "arilo", solo o en combinación, se define en la presente descripción como un grupo monocíclico o policíclico, preferentemente, un grupo monocíclico o bicíclico, p. ej., fenilo o naftilo, que puede estar no sustituido o sustituido, por ejemplo, con uno o más y, en particular, de uno a tres sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo ramificado o de cadena lineal C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo, nitro, amino y lo similar. El término "heteroarilo" se define en la presente descripción como un grupo aromático heterocíclico de 5 miembros o 6 miembros que puede portar opcionalmente un anillo de benceno fusionado y en donde dicho grupo aromático heterocíclico de 5 miembros o 6 miembros puede estar no sustituido o sustituido, por ejemplo, con uno o más y, en particular, de uno a tres sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo, nitro, amino, y lo similar. El término "alcoxi", solo o en combinación, se define en la presente descripción para incluir un grupo alquilo, que se une a través de un átomo de oxígeno a la subunidad molecular parental. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan necesariamente a metoxi, etoxi e isopropoxi. El término "aralquilo" se define en la presente descripción como un grupo alquilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo arilo. El término "heteroaralquilo" se define en la presente descripción como un grupo alquilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo heteroarilo.

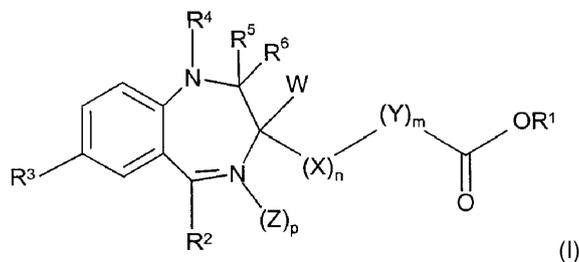
Los grupos alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada ilustrativos incluyen, pero no se limitan necesariamente a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo. Los grupos alquilo C₁₋₇ de cadena lineal ilustrativos incluyen, pero no se limitan necesariamente a metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-hexilo y n-heptilo. Los grupos alquilo C₃₋₇ de cadena ramificada ilustrativos incluyen, pero no se limitan necesariamente a isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo e isohexilo. Los grupos cicloalquilo C₃₋₇ ilustrativos incluyen, pero no se limitan necesariamente a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los grupos haloalquilo C₁₋₄ ilustrativos incluyen, pero no se limitan necesariamente a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos de la fórmula (I) donde los grupos R⁴ y R⁵ y R⁶ juntos forman el grupo -CR⁸=U-V= y p es 0 representan una modalidad preferida de la descripción y pueden representarse convenientemente por el compuesto de la fórmula (II):



15 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , U, V, W, X, Y, n y m tienen los significados dados para la fórmula (I).

20 Se prefieren adicionalmente compuestos de la fórmula (I)



con

W es H;

X es CH_2 ; n es 1;

Y es CH_2 ; m es 1;

Z es O; p es 0 o 1;

R^1 es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$ o $CH_2CH(CH_3)_2$;

R^2 es 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo o 2-piridilo;

R^3 es Cl o Br;

40 (1) R^4 es H, un alquilo C_{1-4} , o un dialquilaminoalquilo y R^5 y R^6 juntos representan un átomo de S u oxígeno único que se une al anillo de diazepina por un doble enlace y p es cero o 1; o (2) R^4 y R^5 juntos es un doble enlace en el anillo de diazepina y R^6 representa el grupo NHR^7 en donde R^7 es H, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , bencilo o bencilo mono o disustituido independientemente con sustituyentes halógenos, alquilpiridilo C_{1-4} o alquilimidazolilo C_{1-4} y p es cero; o (3)

45 R^4 , R^5 y R^6 forman el grupo $-CR^8=U-V=$ en donde R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o hidroxialquilo C_{1-3} , U es N o CR^9 en donde R^9 es H, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-4} , V es N o CH y p es cero.

50 Preferentemente, en particular en compuestos de acuerdo con la fórmula (II), W es H, X es CH_2 , n es 1; Y es CH_2 , m es 1; R^1 es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$ o $CH_2CH(CH_3)_2$; R^2 es 2-fluorofenil, 2-clorofenil o 2-piridil; R^3 es Cl o Br; R^8 es H, CH_3 o CH_2OH ; R^9 es H, CH_3 , CH_2OH o CH_2O -t-butil; U es CR^9 o N; y V es N o CH.

55 Particularmente preferidos entre estos compuestos son los compuestos de acuerdo con la fórmula (II), en donde en cada compuesto W es H, X es CH_2 , n es 1, Y es CH_2 , m es 1 y en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , U y V para cada compuesto son como sigue:

R^1	R^2	R^3	R^8	U	V
CH_3	2-fluorofenil	Cl	H	CH	N
CH_3	2-fluorofenil	Cl	CH_3	CH	N
CH_3	2-fluorofenil	Cl	H	C- CH_3	N
CH_3	2-fluorofenil	Cl	H	C- CH_2OH	N
CH_3	2-fluorofenil	Cl	CH_2OH	CH	N

	CH ₃	2-piridil	Cl	H	CH	N
	CH ₃	2-piridil	Cl	CH ₃	CH	N
5	CH ₃	2-piridil	Br	CH ₃	CH	N
	CH ₃	2-piridil	Br	H	C-CH ₃	N
	CH ₃	2-piridil	Cl	H	C-CH ₃	N
10	CH ₃	2-piridil	Cl	H	C-CH ₂ OH	N
	CH ₃	2-piridil	Cl	CH ₂ OH	CH	N
	CH ₃	2-piridil	Cl	CH ₃	C-CH ₃	N
15	CH ₃	2-clorofenil	Cl	CH ₃	N	N
	CH ₃	2-fluorofenil	Cl	CH ₃	N	N
	CH ₃	2-fluorofenil	Cl	CH ₃	N	N
20	CH ₃	2-fluorofenil	Cl	H	N	CH
	CH ₃	2-fluorofenil	Cl	CH ₃	N	CH
	CH ₃	2-fluorofenil	Cl	H	C-CH ₂ O-t-butil	N
25	CH ₃	2-piridil	Cl	CH ₃	C-CH ₂ OH	N

Entre estos compuestos el que más se prefiere es el remimazolam (INN), en donde W es H, X es CH₂, n es 1, Y es CH₂, m es 1, R¹ es CH₃, R² es 2-piridilo, R³ es Br, R⁸ es CH₃, U es CH y V es N. De acuerdo con el sistema IUPAC el remimazolam es metil 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]propanoato. Clínicamente se desarrolló por PAION AG, Aachen bajo la designación interna "CNS7056". La forma besilato de CNS7056 se llama, además, "CNS7056B" (ver los datos experimentales *infra*).

Los compuestos de acuerdo con las fórmulas (I) y (II) poseen un estereocentro. De acuerdo con la invención pueden usarse formas enantioméricas puras, que están sustancialmente libres del otro enantiómero, pero pueden usarse, además, mezclas racémicas.

La composición de acuerdo con la invención podría comprender la forma libre de la benzodiazepina, pero en una modalidad preferida de la invención la benzodiazepina se usa en forma de una sal, en particular en forma de una sal inorgánica u orgánica. En una modalidad muy preferida la benzodiazepina se usa en la sal en forma catiónica.

El contraión de la benzodiazepina catiónica se selecciona, preferentemente, de halogenuros, en particular fluoruro, cloruro o bromuro, sulfato, sulfatos orgánicos, sulfonato, sulfonatos orgánicos, nitrato, fosfato, salicilato, tartrato, citrato, maleato, formiato, malonato, succinato, isetionato, lactobionato y sulfamato.

Las sales de la invención se obtienen por reacción de la benzodiazepina con ácidos adecuados, en particular por la reacción con los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, salicílico, p-toluenosulfónico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, maleico, fórmico, malónico, succínico, isetiónico, lactobiónico, naftaleno-2-sulfónico, sulfámico, etanosulfónico y benzenosulfónico.

En una modalidad preferida el contraión se selecciona de sulfatos orgánicos y sulfonatos orgánicos, en particular de sulfatos aromáticos y sulfonatos aromáticos. En una modalidad muy preferida se usa un sulfonato orgánico como contraión, preferentemente, un sulfonato aromático, en particular ácido p-toluenosulfónico (tosilato), ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido etanosulfónico (esilato) o ácido benzenosulfónico, en donde el ácido benzenosulfónico (besilato) es el contraión que se prefiere más.

Las sales más preferidas de acuerdo con la invención son la sal de besilato (como se describe en el documento núm. WO 2008/007071 A1) o la sal de esilato (como se describe en el documento núm. WO 2008/007081 A1) de remimazolam. El tosilato de remimazolam también se prefiere y es materia del documento núm. WO 2013029431 A1.

Las composiciones de acuerdo con un aspecto de la descripción comprenden al menos un excipiente higroscópico farmacéuticamente aceptable. El excipiente higroscópico podría ser una sustancia orgánica o inorgánica, pero es, preferentemente, una sustancia orgánica. El excipiente higroscópico no incluye agua como tal, pero el agua puede estar presente en adición a un excipiente higroscópico. El excipiente higroscópico es, preferentemente, un compuesto que puede formar hidratos estables.

El excipiente higroscópico es, preferentemente, una sustancia que en condiciones normales (25 °C, 1013,25 hPa) se une a las moléculas de agua de manera reversible y, preferentemente, es capaz, además, de liberar las moléculas de

5 agua, cuando se aplica suficiente vacío y/o calor. Viceversa el excipiente higroscópico que se obtiene por la aplicación de vacío y/o calor después de la deshidratación puede volver a unir moléculas de agua. En condiciones normales de temperatura (25 °C) la presión de vapor de agua de los excipientes higroscópicos hidratados es, preferentemente, menor que 23 hPa, con mayor preferencia menor que 20 hPa, preferentemente, menor que 15 hPa, en particular menor que 10 hPa. En una modalidad particularmente preferida la presión de vapor de agua del excipiente higroscópico hidratado está entre 2 y 20 hPa, con mayor preferencia entre 5 y 15 hPa. El excipiente higroscópico deshidratado tiene, preferentemente, una capacidad para unir al menos 0,01 g, con mayor preferencia al menos 0,03 g, en particular al menos 0,05 g o al menos 1 g de agua por g de sustancia higroscópica. En una modalidad preferida, el excipiente higroscópico deshidratado puede unir hasta 5 g, con mayor preferencia hasta 10 g, en particular hasta 20 g de agua por g de sustancia higroscópica.

15 Los excipientes higroscópicos orgánicos de acuerdo con la descripción poseen, preferentemente, un peso molecular de menos de 400 kD, preferentemente, menos de 350 kD, con mayor preferencia menos de 100 kD, especialmente, preferentemente, menos de 20 kD y con mayor preferencia menos de 1 kD. Lo que más se prefiere es que el excipiente higroscópico tenga un peso molecular de menos de 0,1 kD.

20 De acuerdo con la invención el término "excipiente" se define como un ingrediente añadido intencionalmente a la sustancia farmacológica que no debería tener propiedades farmacológicas en la cantidad que se usa. Tales excipientes pueden proporcionar algún otro propósito beneficioso para ayudar al procesamiento, solubilidad o disolución, administración del fármaco a través de la vía de administración objetivo o la estabilidad de la ayuda.

25 Dentro del contexto de la presente invención, la definición de "farmacéuticamente aceptable" pretende abarcar cualquier sustancia que no interfiera con la eficacia de la actividad biológica del ingrediente activo y que no sea tóxica para el huésped al que se administra.

En una modalidad preferida de la presente descripción, el excipiente higroscópico orgánico se selecciona de carbohidratos y/o polímeros orgánicos.

30 De acuerdo con la descripción un "carbohidrato" es un compuesto orgánico con la fórmula empírica $C_m(H_2O)_n$ (donde m podría ser diferente de n). Estructuralmente, los carbohidratos pueden describirse como polihidroxi aldehídos y cetonas. El término "sacárido" o "azúcar" como se usa más adelante en la presente descripción es un sinónimo del término carbohidrato. Los carbohidratos se dividen en cuatro grupos químicos: monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. Los carbohidratos tal como se definen en la presente descripción abarcan todas las modificaciones, derivados y análogos de carbohidratos tales como sacáridos ácidos que contienen grupos carboxilo, grupos fosfato y/o grupos éster sulfúrico.

40 En una modalidad muy preferida de la presente descripción el excipiente higroscópico orgánico es un carbohidrato o una mezcla de diversos de estos, al menos de dos tipos de carbohidratos. Los carbohidratos adecuados son, por ejemplo, amilosa, amilopectina, alginato, dextranos, almidones, así como mono, di y oligosacáridos.

45 Los inventores describieron que el uso de carbohidratos higroscópicos o mezclas de estos es especialmente adecuado para preparar formulaciones/composiciones sólidas estables - p.ej., composiciones liofilizadas o secadas por pulverización - para benzodiazepinas, en particular sales de remimazolam, que tienen un tiempo de reconstitución favorable.

50 Preferentemente, el carbohidrato posee un peso molecular de menos de 150 kD, preferentemente, de menos de 100 kD, en particular de menos de 80 kD, con especial preferencia de menos de 20 kD y con mayor preferencia menos de 1 kD (p. ej., de menos de 0,5 kD). Preferentemente, las cadenas de oligosacáridos o polisacáridos no son cíclicas, es decir, no son hemicetales ni hemiacetales cíclicos.

En una modalidad particularmente preferida de la presente invención, se usan dextranos con un peso molecular de menos de 150 kD, preferentemente, de menos de 100 kD, en particular menos de 80 kD como excipiente higroscópico. Los dextranos muy preferidos poseen un peso molecular de entre 5 y 80 kD, en particular de entre 10 y 40 kD.

55 En otra modalidad particularmente preferida de la presente descripción, los mono u oligosacáridos se usan como excipientes higroscópicos - ya sea como el único excipiente higroscópico o en una mezcla con al menos un excipiente higroscópico adicional, tal como dextrano - caracterizados porque los oligosacáridos, preferentemente, no son cíclicos. En esta modalidad el carbohidrato se selecciona, preferentemente, de monosacáridos y oligosacáridos C₂₋₆, en particular de disacáridos. El disacárido se selecciona, preferentemente, de lactosa, maltosa, sacarosa y trehalosa y con la máxima preferencia es lactosa. En aún otra modalidad pueden usarse dos o más disacáridos, en particular que incluyan lactosa. Estos disacáridos pueden combinarse con otros excipientes, p. ej., dextrano.

60 En otra modalidad muy preferida de la presente descripción, el excipiente higroscópico orgánico es un polímero, preferentemente, un poliacrilato o un polímero de vinilo, con mayor preferencia una polivinilpirrolidona.

65

Preferentemente, la polivinilpirrolidona posee un peso molecular de menos de 150 kD, preferentemente, de menos de 100 kD, en particular de menos de 50 kD. Las polivinilpirrolidonas muy preferidas poseen un peso molecular de entre 5 y 40 kD, en particular de entre 10 y 30 kD.

5 En una modalidad adicional de la descripción el excipiente higroscópico es una mezcla de al menos dos excipientes higroscópicos diferentes, en particular exactamente de dos, tres, cuatro, cinco o más excipientes. Estos al menos dos excipientes diferentes pueden ser de la misma naturaleza química, p. ej., ambos son carbohidratos o ambos son polímeros orgánicos. Alternativamente, pueden ser de naturaleza química diferente, p. ej., uno o más son carbohidratos y uno o más son polímeros orgánicos. Preferentemente, la composición comprende una mezcla de al menos dos carbohidratos.

10 Estos al menos dos carbohidratos pueden ser del mismo tipo de carbohidratos, p. ej., todos representan monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos o polisacáridos, respectivamente. Los carbohidratos alternativamente pueden representar diferentes tipos de carbohidratos, p. ej., uno o más monosacáridos combinados con uno o más disacáridos, etc. Se prefiere una combinación de al menos un disacárido con al menos uno o más polisacáridos.

15 Particularmente preferida es la combinación de un disacárido y un polisacárido. El disacárido, preferentemente, es lactosa y el polisacárido es, preferentemente, dextrano, en particular con un peso molecular de 80 KD o menos. La composición, preferentemente, contiene remimazolam, preferentemente, en sal de besilato, esilato o tosilato. De particular relevancia es la sal de besilato de esta.

20 Las mezclas de carbohidratos preferidas particulares de la invención comprenden o consisten en las combinaciones dadas en la siguiente tabla:

Disacárido 1	Disacárido 2	Polisacárido
Lactosa	-	Dextrano 40
Trehalosa	-	Dextrano 40
Sacarosa	-	Dextrano 40
Lactosa	-	Dextrano 70
Trehalosa	-	Dextrano 70
Sacarosa	-	Dextrano 70
Lactosa	Trehalosa	Dextrano 40
Lactosa	Sacarosa	Dextrano 40
Lactosa	Trehalosa	Dextrano 70
Lactosa	Sacarosa	Dextrano 70
Trehalosa	Sacarosa	Dextrano 40
Trehalosa	Sacarosa	Dextrano 70

25 Una composición con la mezcla de dextrano/disacárido enumerada anteriormente, preferentemente, comprende remimazolam, ya sea en su sal de besilato, esilato o tosilato. Especialmente preferida es la sal de besilato.

30 Como se resumió anteriormente, los inventores encontraron que la composición de acuerdo con la invención, en particular una composición con una mezcla de al menos un disacárido tal como lactosa y al menos un dextrano pueden formar formulaciones sólidas estables, en particular liofilizadas o secadas por pulverización, con una liofilización aceptable (que se conoce, además, por "duración total del ciclo") y/o tiempo de reconstitución. De acuerdo con la invención, un tiempo de reconstitución favorable es de 5 minutos o menos, preferentemente, de 3 minutos o menos, con mayor preferencia de 2 o incluso de 1 minuto. Se prefiere más un tiempo de reconstitución de 1 minuto y con la máxima preferencia un tiempo de reconstitución de menos de 1 minuto.

35 El tiempo de liofilización para la composición de la invención, favorablemente, es de menos de 120 horas, preferentemente, de menos de 100 horas, con mayor preferencia de menos de 80 horas e incluso con mayor preferencia de menos de 70 horas, y específicamente 66 horas.

40 Esta reducción en el tiempo de liofilización en particular se aplica cuando la etapa de secado primario se realiza a -25 °C y por debajo de 100 mTorr (p. ej., entre 90 y 100 mTorr) o a -15 °C o superior y de 350 a 750 mTorr.

45 Los inventores encontraron una correlación entre la cantidad de polímero, en particular de polisacárido, más particular de dextrano, y el tiempo requerido para la liofilización: una cantidad creciente de polisacárido en la mezcla de excipientes de carbohidratos aumenta la temperatura de colapso de la composición y con ello reduce el tiempo

requerido para la liofilización. Por ejemplo, una composición con sal de remimazolam que comprende lactosa y dextrano en una relación en peso de 1:1 muestra un tiempo de liofilización de 99 horas, mientras que la misma composición con una relación en peso de lactosa y dextrano de 1:4 requiere un tiempo de liofilización de solo 66 horas o menos.

5 Dentro de las mezclas de excipientes (excipientes de diferente naturaleza química o de diferentes tipos, *supra*), la relación % en peso entre el primer excipiente (p. ej., el disacárido) y el segundo excipiente (p. ej., el dextrano) puede estar en el intervalo de 1:1 a 1:10, con mayor preferencia de 1:1 a 1:6, incluso con mayor preferencia de 1:1 a 1:5 y con particular preferencia de 1:1,0 a 1:4,5. En una modalidad específica, dicha relación de % en peso es 1:1,5 o 1:4. El primer excipiente es en particular lactosa y el segundo excipiente, preferentemente, es dextrano, en particular dextrano 70 o dextrano 40.

10 La lactosa puede usarse como un hidrato. Sin embargo, a menos que se mencione explícitamente lo contrario las relaciones en peso y las concentraciones proporcionadas en este documento se refieren a la lactosa. Lo mismo se aplica a otros excipientes adecuados de acuerdo con la invención.

15 Se prefiere especialmente cuando la cantidad relativa de polisacárido en la mezcla excede la cantidad relativa de disacáridos en la esta. Por tanto, el 50 % en peso o más de una mezcla de carbohidratos puede ser un polisacárido, con mayor preferencia el 60 % en peso o más, incluso con mayor preferencia el 80 % en peso o más. En una mezcla binaria el resto, preferentemente, es un disacárido. En estas modalidades de la descripción, es posible mejorar el tiempo de liofilización, es decir, obtener temperaturas de colapso más altas. Preferentemente, el polisacárido es dextrano.

20 La composición de la invención puede comprender la benzodiazepina o una sal de esta, que, preferentemente, es la sal de besilato o tosilato de remimazolam, en una cantidad relativa entre 5 y 50 % en peso, con mayor preferencia en una cantidad relativa entre 8 y 25 % en peso, incluso con mayor preferencia en una cantidad relativa entre 10 y 20 % en peso, y específicamente en cantidades relativas de 10 o 19 % en peso. En particular, todas las cantidades relativas, relaciones en peso, etc. de la benzodiazepina, en particular del remimazolam, en las composiciones de la invención se calculan para la base libre; a menos que se indique explícitamente.

25 La composición de la descripción puede comprender la cantidad total de excipientes higroscópicos que, preferentemente, es un carbohidrato o una mezcla de carbohidratos, en una cantidad relativa entre 50 y 95 % en peso, con mayor preferencia en una cantidad relativa entre 75 y 92 % en peso, incluso con mayor preferencia en una cantidad relativa entre 80 y 90 % en peso, y específicamente en cantidades relativas de 81 o 90 % en peso.

30 La relación de % en peso entre la cantidad total de excipientes higroscópicos y la cantidad total de benzodiazepinas o sales de estas en la composición - calculada para la base libre - es, preferentemente, de al menos 1:1, con mayor preferencia de al menos 2:1, 3:1 o 4:1, en particular de al menos 5:1, 6:1, 7:1 o 9:1. En modalidades particularmente preferidas, la relación de % en peso entre la cantidad total de excipientes higroscópicos y la cantidad total de benzodiazepinas o sales de estas, calculada para la base libre, en la composición está entre 1:1 y 100:1, particularmente entre 3:1 y 50:1, con mayor preferencia entre 5:1 y 25:1, con mayor preferencia entre 7:1 y 15:1, y en la modalidad de máxima preferencia a 13:1.

35 En una modalidad de la descripción la composición contiene solo excipientes higroscópicos.

40 En un aspecto la composición de la invención tiene una temperatura de colapso superior a 20,5 °C, preferentemente, superior a -18 °C y con mayor preferencia superior a -15,5 °C.

45 En un aspecto adicional de la composición de la invención, la temperatura de colapso de la composición aumenta mediante la adición de al menos un compuesto con una temperatura de colapso superior a -20 °C (modificador de la temperatura de colapso).

50 En un aspecto adicional la composición de la invención comprende, además, al menos un compuesto con una temperatura de colapso superior a -20 °C (que se denomina en lo adelante "modificador de la temperatura de colapso"). Este componente se agrega a la composición que después se seca (en particular por liofilización) para formar una composición sólida.

55 El modificador de la temperatura de colapso de acuerdo con la invención puede seleccionarse del grupo que consiste en un copolímero de sacarosa-epiclorhidrina (tal como Ficoll®), gelatina e hidroxietil almidón (HES) o dextrano. En una modalidad preferida de la invención, el modificador de la temperatura de colapso es HES. En aún otra modalidad preferida de la invención el modificador de la temperatura de colapso es dextrano.

60 El modificador de la temperatura de colapso puede estar presente en la composición de la invención en una cantidad relativa de 1 a 75 % en peso, con mayor preferencia en una cantidad relativa de 5 a 50 % en peso, incluso con mayor preferencia en una cantidad relativa de 10 a 40 % en peso. El modificador de la temperatura de colapso puede ser idéntico al excipiente higroscópico.

65

- 5 El término "temperatura de colapso" como se usa en el contexto de la presente invención se refiere a la temperatura a la que el reblandecimiento de una composición sólida (la "torta") progresa a un "colapso" estructural, un fenómeno que puede observarse mediante Microscopía de Secado por Congelación (FDM). Para un sistema de cristalización, el colapso ocurre si se excede la temperatura de fusión eutéctica más baja (Teu). Para un sistema no cristalizante, la temperatura de colapso se determina por la temperatura de transición vítrea (Tg), que puede medirse, p. ej., mediante el uso de la calorimetría de barrido diferencial (DSC). La determinación de la temperatura de colapso es un conocimiento común del experto. Por lo tanto, para una sustancia amorfa la temperatura de colapso viene dada por su temperatura de transición vítrea.
- 10 Por lo tanto, el término "colapso" en particular se refiere a una pérdida de la estructura integral de la composición sólida (torta) y/o a una reducción de su volumen de al menos aproximadamente 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 85 %, 95 % o 100 %. La reducción en el volumen y la pérdida de la integridad estructural pueden medirse mediante el uso de metodologías conocidas, que incluyen, entre otras, la inspección visual o el análisis del área de superficie de Brunauer-Emmett-Teller (BET).
- 15 En una modalidad de la descripción el contraión puede hacer que la sal sea higroscópica. Por lo tanto, en esta modalidad la sal de la benzodiazepina constituye, además, el excipiente.
- 20 En otra modalidad de la invención las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender en adición del al menos un excipiente higroscópico otros vehículos farmacéuticamente aceptables y/o excipientes. Los otros portadores y/o excipientes deben, si se usan, por supuesto ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no deben ser perjudiciales para el paciente. Por consiguiente, la presente invención proporciona en una modalidad adicional una composición como se define anteriormente en esta descripción y otros vehículos farmacéuticamente aceptables y/o excipientes. El otro portador y/o un excipiente, por ejemplo, puede seleccionarse entre ácido ascórbico, glicina, hidrocloreuro de glicina, cloruro de sodio, alcoholes de azúcar y mezclas de estos. En una modalidad preferida el excipiente adicional se selecciona de alcoholes de azúcar, en particular alcoholes de azúcar C₃₋₆, con mayor preferencia alcoholes de azúcar C₆.
- 25 En el contexto de la invención un alcohol de azúcar (conocido, además, como poliol, alcohol polihídrico o polialcohol) se define como una forma hidrogenada de carbohidrato, cuyo grupo carbonilo (aldehído o cetona, azúcar reductor) se redujo a un grupo hidroxil primario o secundario).
- 30 La presente descripción describe, además, una composición que comprende al menos una benzodiazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde al menos partes de la composición son amorfas y en donde la benzodiazepina comprende al menos un resto éster de ácido carboxílico. La composición puede contener, además, compuestos/partes cristalinas.
- 35 La presente descripción describe, además, una composición que comprende una mezcla de dicha benzodiazepina con al menos un excipiente higroscópico, en donde dicha composición es al menos en parte amorfa, pero puede contener, además, partes cristalinas.
- 40 Las composiciones de acuerdo con la descripción son en una modalidad preferida una composición sólida, en particular que se obtiene por liofilización o secado por pulverización. La composición seca contiene al menos un compuesto (p. ej., el excipiente) en forma amorfa. En una modalidad preferida, la composición liofilizada consiste en una mezcla de compuestos/partes amorfas y cristalinas, en particular microcristalinas. En una modalidad preferida la parte cristalina de los sólidos liofilizados comprende o, preferentemente, consiste principalmente en los compuestos de benzodiazepina o sales de estas.
- 45 En una modalidad adicional de la invención, al menos el 50 % (p/p), preferentemente, al menos el 75 % (p/p), con mayor preferencia al menos el 90 % (p/p) y con la máxima preferencia al menos el 95 % (p/p) de la benzodiazepina dentro de la composición está en un estado amorfo. En una modalidad preferida de la invención, al menos el 96 %, 97 %, 88 % o 99 % (p/p) de la benzodiazepina dentro de la composición está en un estado amorfo. En una modalidad preferida de la invención, la composición es amorfa por al menos el 96 %, 97 %, 88 % o 99 %.
- 50 En una modalidad de la invención la composición contiene una mezcla de benzodiazepina cristalina y amorfa o de la sal de benzodiazepina. En una modalidad, al menos el 25 %, 50-75 % o más del 90 % (p/p) de la benzodiazepina total o de la sal de benzodiazepina de la composición es cristalina.
- 55 En la modalidad de máxima preferencia de la invención, la sal de benzodiazepina es besilato de remimazolam. Cuando la composición contiene besilato de remimazolam cristalino, en una modalidad, el polimorfo cristalino (que se denomina en la presente descripción como Forma 1 de besilato) exhibe un patrón de difracción de rayos X de polvos (XRPD) que comprende un pico característico a aproximadamente 7,3, 7,8, 9,4, 12,1, 14,1, 14,4, 14,7 o 15,6 dos-theta grados.
- 60 Preferentemente, la Forma 1 de besilato de polimorfo cristalino de remimazolam exhibe un patrón de XRPD que comprende picos característicos a aproximadamente 7,3, 7,8, 9,4, 12,1, 14,1, 14,4, 14,7 y 15,6 dos-theta grados.
- 65

Con mayor preferencia, el polimorfo cristalino de la Forma 1 de besilato exhibe un patrón de XRPD que comprende picos característicos en: 7,25 (10,60), 7,84 (72,60), 9,36 (12,10), 12,13 (32,50), 14,06 (48,50), 14,41 (74,30), 14,70 (50,70), 15,60 (26,90) [ángulo de dos-theta grados (porcentaje de intensidad relativa)].

5 Preferentemente, el polimorfo cristalino de la Forma 1 de besilato tiene una temperatura de fusión de inicio de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) en el intervalo de 187-204 °C, preferentemente, de aproximadamente 191-192 °C.

10 La estructura de un hábito cristalino en agujas cultivadas con 2-metoxietanol:pentil acetato de la Forma 1 se resolvió a 190 K (factor R de 6,3, ejemplo 9 del documento núm. WO2008/007071 A1). La Forma I tiene una estequiometría de 1:1 compuesto:besilato. Su unidad asimétrica cristalográfica contiene dos moléculas del compuesto independientes y dos moléculas de besilato. Las dos moléculas del compuesto independientes se protonan individualmente en el anillo imidazol. La estructura cristalina tiene dimensiones unitarias de $a = 7,6868 \text{ \AA}$, $b = 29,2607 \text{ \AA}$, $c = 12,3756 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 97,7880^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, y un grupo espacial de $P2_1$. La estructura cristalina presenta, además, los siguientes parámetros: sistema: monoclinico, volumen: 2757,86 \AA^3 , densidad: 1,439 g cm^{-3} , absorción: 1,610 μ [MoK α] (mm^{-1}), F(000): 1224. El parámetro "Enantiopolo" Flack se determinó como 0,03. La estructura cristalina se describe, además, con más detalle en el Ejemplo 9 del documento núm. WO2008/007071 A1, y las coordenadas cristalográficas se muestran en las Figuras de la 5A a la 5D (correspondiente a la tabla 17 del documento núm. WO2008/007071 A1). Las longitudes y ángulos de enlace para la Forma 1 se dan en las Figuras 7A-B y 8A-C, respectivamente (correspondientes a las Tablas 19 y 20 del documento núm. WO2008/007071 A1).

25 De acuerdo con la invención la composición puede comprender una sal de besilato de remimazolam que es un polimorfo cristalino que comprende un cristal con dimensiones unitarias de $a = 7,6868 \text{ \AA}$, $b = 29,2607 \text{ \AA}$, $c = 12,3756 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 97,7880^\circ$, $\gamma = 90^\circ$.

30 Se proporciona, además, de conformidad con la invención una composición con una sal de besilato de remimazolam que es un polimorfo cristalino que tiene una estructura cristalina definida por las coordenadas estructurales como se muestra en la figura 5A-D. La forma cristalina tiene, preferentemente, longitudes y ángulos de enlace como se muestra en las Figuras 7A-B y 8A-C, respectivamente.

35 En una modalidad adicional la composición de acuerdo con la invención comprende un polimorfo de la sal de besilato de remimazolam (que se designa en la presente descripción como Forma 2 de besilato) que exhibe un patrón XRPD que comprende un pico característico a aproximadamente 8,6, 10,5, 12,0, 13,1, 14,4 o 15,9 dos-theta grados. Preferentemente, el polimorfo cristalino de la Forma 2 de besilato muestra un patrón de XRPD que comprende picos característicos a aproximadamente 8,6, 10,5, 12,0, 13,1, 14,4 y 15,9 dos-theta grados.

40 Con mayor preferencia, el polimorfo cristalino de la Forma 2 de besilato exhibe un patrón de XRPD que comprende picos característicos en: 8,64 (17,60), 10,46 (21,00), 12,03 (22,80), 13,14 (27,70), 14,42 (11,20), 15,91 (100,00) [ángulo de dos theta grados (porcentaje de intensidad relativa)].

45 Preferentemente, el polimorfo cristalino de la Forma 2 de besilato tiene una temperatura de fusión de inicio de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) en el intervalo de 170-200 °C, preferentemente, de aproximadamente 180 °C.

50 La estructura de un hábito cristalino en placa cultivada con etanol:acetato de etilo de la Forma 2 se resolvió a 190 K (factor R de 3,8, ejemplo 10 del documento núm. WO2008/007071 A1). La Forma 2 tiene estequiometría de 1:1 compuesto:besilato. Su unidad asimétrica cristalográfica contiene una molécula compuesta y una molécula de besilato. La molécula compuesta se protona individualmente en el anillo imidazol. La estructura cristalina tiene dimensiones de celdas unitarias de $a = 8,92130 \text{ \AA}$, $b = 11,1536 \text{ \AA}$, $c = 25,8345 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, y un grupo espacial de $P2_12_12_1$. La estructura cristalina presenta, además, los siguientes parámetros: sistema: ortorrómbico, volumen: 2570,65 \AA^3 , densidad: 1,544 g cm^{-3} , absorción: 1,727 μ [MoK α] (mm^{-1}), F(000): 1224. El parámetro "Enantiopolo" Flack se determinó como 0,011. La estructura cristalina se describe con más detalle en el Ejemplo 10 del documento núm. WO2008/007071 A1, y las coordenadas cristalográficas se muestran en las Figuras 6A-C (correspondiente a la Tabla 18 del documento núm. WO2008/007071 A1). Las longitudes y ángulos de enlace para la Forma 2 se dan en las Figuras 9 y 10, respectivamente (correspondientes a los Cuadros 21 y 22 del documento núm. WO2008/007071 A1).

55 De acuerdo con la invención se proporciona una composición con una sal de besilato de remimazolam, que es un polimorfo cristalino que comprende un cristal con dimensiones de la celda unidad de $a = 8,92130 \text{ \AA}$, $b = 11,1536 \text{ \AA}$, $c = 25,8345 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$.

60 Se proporciona, además, de acuerdo con la invención una composición con una sal de besilato de remimazolam que es un polimorfo cristalino que tiene una estructura cristalina que se define por las coordenadas estructurales como se muestra en las Figuras 6A-C. Se proporciona, además, de acuerdo con la invención una composición con una sal de besilato de remimazolam con longitudes y ángulos de enlace como se muestra en las Figuras 9 y 10, respectivamente.

65 Se proporciona, además, de acuerdo la invención una composición con un polimorfo cristalino de una sal de besilato de remimazolam (que se designa en la presente descripción como Forma 3 de besilato), que exhibe un patrón de difracción

de rayos X de polvos (XRPD) que comprende un pico característico a aproximadamente 7,6, 11,2, 12,4, 14,6, 15,2, 16,4 o 17,7 dos-theta grados. Preferentemente, el polimorfo cristalino de la Forma 3 de besilato exhibe un patrón de XRPD que comprende picos característicos en aproximadamente: 7,6, 11,2, 12,4, 14,6, 15,2, 16,4, y 17,7 dos-theta grados.

5 Con mayor preferencia, el polimorfo cristalino de la Forma 3 de besilato exhibe un patrón de XRPD que comprende picos característicos en: 7,61 (65,70), 11,19 (33,20), 12,38 (48,70), 14,63 (30,60), 15,18 (33,20), 16,40 (29,60), 17,68 (51,30) [ángulo de dos-theta grados (porcentaje de intensidad relativa)].

10 Preferentemente, el polimorfo cristalino de la Forma 3 de besilato tiene una temperatura de fusión de inicio de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) en el intervalo de 195-205 °C, preferentemente, de aproximadamente 200-201 °C.

15 Se proporciona, además, de acuerdo con la invención una composición con un polimorfo cristalino de una sal de besilato de remimazolam (que se designa en la presente descripción como Forma 4 de besilato) que muestra un patrón de XRPD que comprende un pico característico de aproximadamente 7,6, 10,8, 15,2, 15,9 o 22,0 dos-theta grados. Preferentemente, el polimorfo cristalino de la Forma 4 de besilato exhibe un patrón de XRPD que comprende picos característicos en aproximadamente: 7,6, 10,8, 15,2, 15,9, y 22,0 dos-theta grados.

20 Preferentemente, el polimorfo cristalino de la Forma 4 de besilato exhibe un patrón de XRPD que comprende picos característicos en: 7,62 (83,50), 10,75 (14,70), 15,17 (37,80), 15,85 (28,70), 22,03 (100) [ángulo de dos-theta grados (porcentaje de intensidad relativa)].

25 Preferentemente, el polimorfo cristalino de la Forma 4 de besilato tiene una temperatura de fusión de inicio de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) en el intervalo de 180-185 °C, preferentemente, de aproximadamente 182 °C.

Las formas de besilato de la 1 a la 4 pueden prepararse y cristalizarse mediante el uso de los métodos y disolventes que se describen en el documento núm. WO 2008/007071 A1.

30 Una sal preferida es la Forma 1 de besilato basada en la robustez de la formación, rendimiento, pureza y estabilidad de la forma química y sólida.

En una modalidad de la invención, la composición comprende una mezcla de las Formas 1, 2, 3 y 4. Sin embargo, las composiciones con solo una de las Formas de la 1 a la 4 son posibles.

35 En otra modalidad preferida de la invención la sal de benzodiazepina es esilato de remimazolam. Cuando la composición contiene esilato de remimazolam cristalino, en una modalidad, el polimorfo cristalino (que se designa en la presente descripción como Forma 1 de esilato) exhibe un patrón de difracción de rayos X de polvos (XRPD) que comprende un pico característico a aproximadamente 6,2, 9,2, 12,3, 15,0, 17,2, o 20,6 dos-theta grados.

40 Preferentemente, el polimorfo cristalino de la Forma 1 de esilato muestra un patrón de XRPD que comprende picos característicos a aproximadamente 6,2, 9,2, 12,3, 15,0, 17,2 y 20,6 dos-theta grados.

45 Con mayor preferencia, el polimorfo cristalino de la Forma 1 de esilato exhibe un patrón de XRPD que comprende picos característicos en: 6,17 (19,30), 9,21 (20,50), 12,28 (16,40), 14,97 (23,40), 17,18 (52,80), 20,63 (100,00) [ángulo de dos theta grados (porcentaje de intensidad relativa)].

50 Preferentemente, el polimorfo cristalino de la Forma 1 de esilato tiene una temperatura de fusión de inicio de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) en el intervalo de 195-205 °C, preferentemente, de aproximadamente 201-202 °C.

55 Se proporciona, además, de acuerdo con la invención un polimorfo cristalino de una sal de esilato de un compuesto de fórmula (I) (que se designa en la presente descripción como forma 2 de esilato) que exhibe un patrón de difracción de rayos X de polvos (XRPD) que comprende un pico característico de aproximadamente 3,6, 6,4, 7,1, 12,3, 14,1 o 17,1 dos-theta grados.

Preferentemente, el polimorfo cristalino de la Forma 2 de esilato muestra un patrón de XRPD que comprende picos característicos a aproximadamente 3,6, 6,4, 7,1, 12,3, 14,1 y 17,1 dos-theta grados.

60 Con mayor preferencia, el polimorfo cristalino exhibe un patrón de XRPD que comprende picos característicos en: 3,57 (15,60), 6,42 (21,10), 7,13 (58,30), 12,29 (51,50), 14,10 (58,90), 17,13 (68,00) [ángulo de dos theta grados (porcentaje de intensidad relativa)].

65 Preferentemente, el polimorfo cristalino de la Forma 2 de esilato tiene una temperatura de fusión de inicio de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) en el intervalo de 185-195 °C, preferentemente, de aproximadamente 190-191 °C.

Las Formas de esilato 1 y 2 pueden prepararse y cristalizarse mediante el uso de los métodos y disolventes que se describen en el documento núm. WO 2008/007081 A1.

5 Una sal preferida es la Forma 1 de esilato basada en la robustez de la formación, rendimiento, pureza y estabilidad de la forma química y sólida.

En una modalidad de la invención la composición comprende una mezcla de las Formas 1 y 2. Sin embargo, las composiciones con solo una de las Formas 1 o 2 son posibles.

10 La forma liofilizada de la composición de acuerdo con la invención se usa, preferentemente, para el almacenamiento de las composiciones.

15 La forma sólida de las composiciones, en particular los sólidos liofilizados o secados por pulverización, muestran, preferentemente, una estabilidad de almacenamiento muy buena. En una modalidad preferida, muestran la degradación de la benzodiazepina, en particular la hidrólisis del resto de éster carboxílico, de menos del 1 % durante el almacenamiento durante 13 semanas, en particular en condiciones de almacenamiento de 40 °C/75 % de RH.

20 Las composiciones sólidas, en particular liofilizadas o secadas por pulverización de acuerdo con la invención en una modalidad preferida mantienen una vida útil a temperatura ambiente de al menos un año, con mayor preferencia de al menos dos años, en particular de al menos tres años. Además, comprenden en una modalidad preferida menos del 5 % en peso de agua, preferentemente, menos del 2 % en peso de agua, con mayor preferencia de menos del 1 % en peso de agua.

25 En las composiciones sólidas, en particular liofilizadas o secadas por pulverización, de acuerdo con la descripción la cantidad total de benzodiazepinas o de sales de estas y excipientes higroscópicos, preferentemente, suman hasta al menos el 50 % en peso, con mayor preferencia al menos el 70 % en peso, en particular al menos el 90 % en peso de la composición.

30 En otra modalidad preferida, las composiciones de acuerdo con la descripción están en forma líquida, con mayor preferencia son soluciones acuosas. La forma líquida se usa por una parte para la preparación de los sólidos liofilizados o secados por pulverización, y por otra parte se obtiene por solubilización de los sólidos liofilizados o secados por pulverización cuando se transforma la composición liofilizada en una solución aplicable farmacéuticamente adecuada.

35 El líquido contiene la benzodiazepina sólida reconstituida como base libre, preferentemente, en una cantidad de entre 0,5 y 30 mg/ml, con mayor preferencia en una cantidad entre 1 y 20 mg/ml, en particular en una cantidad entre 2 y 10 mg/ml.

Otro objeto de la presente descripción es un producto farmacéutico que comprende una composición de acuerdo con la invención.

40 El sujeto de la descripción es, por lo tanto, además, un método de fabricación de una composición o composición farmacéutica de acuerdo con la descripción, en donde la composición o composición farmacéutica está en estado sólido, que comprende las siguientes etapas:

45 a) proporcionar una solución que comprende al menos una benzodiazepina con al menos un resto éster de ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de esta (en particular sal de remimazolam) como se describe anteriormente y al menos un excipiente higroscópico farmacéuticamente aceptable o mezclas de al menos dos excipientes higroscópicos como se describió anteriormente, en donde la solución es, preferentemente, una solución acuosa y en donde la solución, preferentemente, posee un pH de entre 2 y 7, preferentemente, entre 2 y 5 y con mayor preferencia entre 2 y 4;

50 b) liofilizar la solución de acuerdo con (a).

Preferentemente, el tiempo de liofilización de la etapa b) es inferior a 120 horas, preferentemente, inferior a 100 horas, con mayor preferencia inferior a 80 horas e incluso con mayor preferencia inferior a 70 horas, y específicamente 66 horas o incluso inferior.

55 Preferentemente, la composición sólida resultante de la etapa b) se reconstituye a una composición farmacéutica líquida en una etapa adicional c). La reconstitución de la composición sólida a partir de la etapa b) favorablemente es posible en menos de 5 minutos, menos de 3 minutos, más favorablemente es en menos de 1 minuto. Para la reconstitución puede usarse solución salina fisiológica (0,9 % en peso de cloruro de sodio).

60 En otra modalidad más de la descripción la liofilización de la etapa b) puede reemplazarse por secado por pulverización.

Otro objeto de la descripción es por lo tanto, además, un método para proporcionar una composición o producto farmacéutico de acuerdo con la descripción, en donde la composición o producto farmacéutico está en estado líquido, que comprende la etapa de solubilizar una composición de acuerdo con la descripción, en donde la composición de partida está en el estado sólido, preferentemente, liofilizada o secada por pulverización, y en donde la composición de partida

es, preferentemente, al menos en parte amorfa. La solubilización de la composición sólida, preferentemente, liofilizada o secada por pulverización, se lleva a cabo, preferentemente, con agua, una solución acuosa de dextrosa o soluciones salinas.

5 La composición de acuerdo con la invención, en particular la farmacéutica, se presenta, preferentemente, en formas de dosificación unitaria tales como ampollas o dispositivos de inyección desechables como jeringas. Puede presentarse, además, en formas de dosis múltiples, tales como una botella o vial, de los cuales puede retirarse la dosis adecuada. Todas esas formulaciones deben ser estériles. En una modalidad preferida de la descripción las ampulas, los
10 dispositivos de inyección y las formas multidosis contienen la composición de acuerdo con la descripción, en particular la farmacéutica, en forma sólida, preferentemente, liofilizada o secada por pulverización, y las composiciones se transforman en productos farmacéuticos listos para usar por solubilización de las composiciones solo poco antes de su uso.

15 Las formulaciones de acuerdo con la invención incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, bucal (p. ej., sublingual) y parenteral (p. ej., subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa). Se prefiere presentar composiciones de la presente invención en forma de una formulación farmacéutica para la administración parenteral, con mayor preferencia para cualquier tipo de inyección, en particular para inyección intravenosa, intraarterial, intralumbar, intraperitoneal, intramuscular, intradérmica, subcutánea o intraesternal.

20 Cuando la formulación farmacéutica es para la administración parenteral, la formulación puede ser una solución acuosa o no acuosa o una mezcla de líquidos, que puede contener agentes bacteriostáticos, antioxidantes, amortiguadores u otros aditivos farmacéuticamente aceptables. La formulación preferida de las composiciones de la presente invención es un medio ácido acuoso de pH 2-7, preferentemente, 2-5 y con mayor preferencia 2-4 o una solución acuosa de una ciclodextrina. Las ciclodextrinas que pueden usarse para estas formulaciones son los derivados de sulfobutiléter
25 cargados negativamente (SBE) de β -CD, específicamente SBE7- β -CD, comercializados con el nombre comercial de Captisol por CyDex, Inc. (Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 14 (1), 1-104 (1997)), o los de hidroxipropil CD. El método preferido de formulación (es decir, amortiguador ácido o basado en CD) puede depender de las propiedades fisicoquímicas (p. ej., solubilidad acuosa, pKa, etc.) de una composición particular. Cuando la composición está en estado sólido, en particular liofilizada, el sólido se solubiliza correspondientemente,
30 preferentemente, antes de su aplicación en un medio ácido acuoso que, preferentemente, da como resultado un pH 2-4 de la solución o en una solución acuosa de una ciclodextrina.

De acuerdo con una modalidad de la descripción se proporciona una composición farmacéutica sólida. Esta composición puede comprender de 5 a 25 % en peso de la sal de remimazolam, preferentemente, sal de besilato,
35 preferentemente, de 8 a 23 % en peso, incluso con mayor preferencia de 10 a 19 % en peso.

Esta composición puede comprender, además, del 75 al 95 % en peso de uno o más excipientes higroscópicos, preferentemente, del 77 al 92 % en peso y con mayor preferencia del 81 al 90 % en peso. Los excipientes higroscópicos son, preferentemente, una mezcla de carbohidratos, que comprende hasta el 40 % de lactosa, 38 % en peso, con mayor
40 preferencia hasta el 33 % en peso de disacárido, preferentemente, lactosa. El resto de la mezcla puede ser dextrano.

En una modalidad de la descripción la composición sólida como se describe anteriormente no contiene más excipientes. En aún otra modalidad la composición sólida consiste en sal de remimazolam, dextrano y un disacárido (p. ej., lactosa) solamente. En otra modalidad más la formulación consiste solamente en sal de remimazolam y lactosa (esta podría
45 presentarse como un hidrato).

En otra modalidad de la descripción la composición es una composición líquida que consiste en remimazolam, dextrano, un disacárido y un solvente que, preferentemente, es solución salina fisiológica (0,9 % en peso de cloruro de sodio). El valor de pH de dicha composición líquida (acuosa), que se reconstituye, preferentemente, a partir de la composición
50 sólida, puede estar en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 4, preferentemente, de aproximadamente 3,2 a aproximadamente 3,3 y con mayor preferencia de 3,21 a 3,28.

Por consiguiente, la presente descripción proporciona, además, un método para producir sedación o hipnosis en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz sedante o hipnótica de un producto farmacéutico
55 de la presente invención como se define anteriormente en la presente descripción. La presente descripción proporciona, además, un método para inducir la ansiolisis en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad ansiolítica eficaz de un producto farmacéutico de la presente invención como se define anteriormente en la presente descripción. La presente descripción proporciona, además, un método para inducir la relajación muscular en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad relajante muscular eficaz de un producto farmacéutico
60 de la presente invención como se define anteriormente en la presente descripción. La presente descripción proporciona, además, un método para tratar convulsiones en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad anticonvulsiva eficaz de un producto farmacéutico de la presente invención como se define anteriormente en la presente descripción. La presente descripción proporciona, además, un método para inducir o mantener la anestesia en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad anestésica eficaz de un producto farmacéutico de la
65 presente invención como se define anteriormente en la presente descripción.

La presente descripción proporciona, además, el uso de una cantidad sedante o hipnótica de una composición de la presente invención como se define anteriormente en la presente descripción en la fabricación de un medicamento para producir sedación o hipnosis en un mamífero, que incluye un ser humano. La presente descripción proporciona, además, el uso de una cantidad ansiolítica de una composición de la presente invención como se definió anteriormente en la presente descripción en la fabricación de un medicamento para producir ansiolisis en un mamífero, que incluye un ser humano. La presente descripción proporciona, además, el uso de una cantidad relajante muscular de una composición de la presente invención como se define anteriormente en la presente descripción en la fabricación de un medicamento para producir relajación muscular en un mamífero, que incluye un ser humano. La presente descripción proporciona, además, el uso de una cantidad anticonvulsiva de una composición de la presente invención como se define anteriormente en la presente descripción en la fabricación de un medicamento para tratar convulsiones en un mamífero, que incluye un ser humano. La presente descripción proporciona, además, el uso de una cantidad anestésica de una composición de la presente invención como se define anteriormente en la presente descripción en la fabricación de un medicamento para inducir o mantener la anestesia en un mamífero, que incluye en un ser humano.

La presente descripción proporciona, además, el uso de un producto farmacéutico según la invención para producir sedación o hipnosis y/o inducir ansiolisis y/o inducir relajación muscular y/o tratar las convulsiones y/o inducir o mantener la anestesia en un mamífero.

La administración intravenosa puede tomar la forma de inyección en bolo o, más apropiadamente, infusión continua. La dosificación para cada sujeto puede variar, sin embargo, una cantidad o dosificación intravenosa adecuada de los compuestos de la presente descripción para obtener sedación o hipnosis en mamíferos sería de 0,01 a 5,0 mg/kg de peso corporal, y más particularmente, de 0,02 a 0,5 mg/kg de peso corporal, lo anterior con base en el peso del compuesto que es el ingrediente activo (es decir, el peso de la benzodiazepina). Una cantidad o dosificación intravenosa adecuada de los compuestos de la presente descripción para obtener la ansiolisis en mamíferos sería de 0,01 a 5,0 mg/kg de peso corporal, y más particularmente, de 0,02 a 0,5 mg/kg de peso corporal, lo anterior con base en el peso del compuesto que es el ingrediente activo. Una cantidad o dosificación intravenosa adecuada de los compuestos de la presente descripción para obtener la relajación muscular en mamíferos sería de 0,01 a 5,0 mg/kg de peso corporal, y más particularmente, de 0,02 a 0,5 mg/kg de peso corporal, lo anterior con base en el peso del compuesto que es el ingrediente activo. Una cantidad o dosificación intravenosa adecuada de los compuestos de la presente descripción para tratar convulsiones en mamíferos sería de 0,01 a 5,0 mg/kg de peso corporal, y más particularmente, de 0,02 a 0,5 mg/kg de peso corporal, lo anterior con base en el peso del compuesto que es el ingrediente activo. Así una preparación parenteral farmacéutica adecuada para la administración a humanos contendrá, preferentemente, de 0,1 a 20 mg/ml de un compuesto de la presente descripción en solución o múltiplos de esta para viales multidosis.

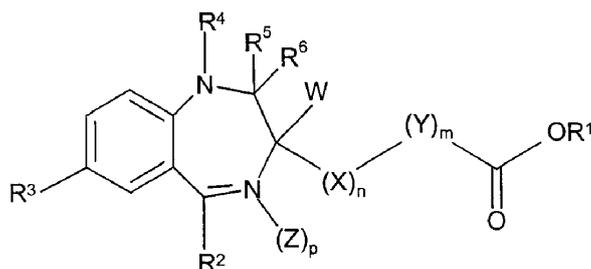
La presente descripción describe, además, el uso de una mezcla de al menos un disacárido y al menos dextrano para preparar una composición sólida que comprende al menos una benzodiazepina que comprende al menos un resto éster de ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es, preferentemente, una sal de remimazolam (particularmente su sal de besilato o tosilato). Preferentemente, la mezcla contiene o consta de lactosa y dextrano, preferentemente, un dextrano con 80 kD o menos (p. ej., dextrano 40 o dextrano 70). La composición sólida tiene un tiempo de reconstitución favorable.

Particularmente, la descripción se refiere a las siguientes modalidades:

En la modalidad 1, la descripción se refiere a una composición que comprende al menos una benzodiazepina que comprende al menos un resto éster de ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde la composición

- comprende al menos un excipiente higroscópico farmacéuticamente aceptable, y/o
- la composición es al menos en parte amorfa.

La modalidad 2 se refiere a una composición de acuerdo con la modalidad 1, en donde la benzodiazepina es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



en donde
W es H, un alquilo de cadena ramificada o lineal C₁-C₄;

- X es CH₂, NH, o NCH₃; n es 1 o 2;
 Y es O o CH₂; m es 0 o 1;
 Z es O; p es 0 o 1;
 R¹ es un alquilo C₁-C₇ de cadena lineal, un alquilo C₃-C₇ de cadena ramificada, un haloalquilo C₁-C₄, un cicloalquilo C₃-C₇, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo o un heteroaralquilo;
- 5 R² es fenilo, 2-halofenilo o 2-piridilo,
 R³ es H, Cl, Br, F, I, CF₃, o NO₂;
- 10 (1) R⁴ es H, un alquilo C₁-C₄, o un dialquilaminoalquilo y R⁵ y R⁶ juntos representan un átomo de S u oxígeno único que se enlaza al anillo de diazepina por un doble enlace y p es cero o 1; o (2) R⁴ y R⁵ juntos es un doble enlace en el anillo de diazepina y R⁶ representa el grupo NHR⁷ en donde R⁷ es H, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, bencilo o bencilo mono o disustituido independientemente con sustituyentes halógeno, alquilpiridilo C₁₋₄ o alquilimidazolilo C₁₋₄ y p es cero; o (3) R⁴, R⁵ y R⁶ forman el grupo -CR⁸=U-V= en donde R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₃, U es N o CR⁹ en donde R⁹ es H, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₄, V es N o CH y p es cero.
- 15 La modalidad 3 se refiere a una composición de acuerdo con la modalidad 2, en donde p es cero y R⁴, R⁵ y R⁶ forman el grupo -CR⁸=U-V= en donde R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₃, U es N o CR⁹ en donde R⁹ es H, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₄, V es N o CH.
- 20 La modalidad 4 se refiere a una composición de acuerdo con la modalidad 2 o 3, en donde W es H; X es CH₂, n es 1; Y es CH₂, m es 1;
 R¹ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ o CH₂CH(CH₃)₂;
 R² es 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo o 2-piridilo;
 R³ es Cl o Br.
- 25 La modalidad 5 se refiere a una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades de la 2 a la 4, en donde p es cero y R⁴, R⁵ y R⁶ forman el grupo -CR⁸=U-V= en donde R⁸ es metilo, U es CH₂, V es N;
 W es H; X es CH₂, n es 1; Y es CH₂, m es 1;
 R¹ es CH₃; R² es 2-piridilo; R³ es Br.
- 30 La modalidad 6 se refiere a una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades de la 1 a la 5, en donde la benzodiazepina está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
- 35 La modalidad 7 se refiere a una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades de la 1 a la 6, en donde en la sal farmacéuticamente aceptable la benzodiazepina se formula en forma catiónica y el contraión se selecciona de halogenuros, en particular fluoruro, cloruro o bromuro, sulfato, sulfatos orgánicos, sulfonato, sulfonatos orgánicos, nitrato, fosfato, salicilato, tartrato, citrato, maleato, formiato, malonato, succinato, isetionato, lactobionato y sulfamato.
- 40 La modalidad 8 se refiere a una composición de acuerdo con la modalidad 7, en donde el contraión se selecciona de sulfatos y sulfonatos orgánicos, en particular sulfatos y sulfonatos aromáticos.
- 45 La modalidad 9 se refiere a una composición de acuerdo con la modalidad 8, en donde el contraión es sulfonato de benceno (besilato).
- La modalidad 10 se refiere a una composición de acuerdo con la modalidad 9, en donde la sal de benzodiazepina es besilato de remimazolam cristalino.
- 50 La modalidad 11 se refiere a una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades de la 1 a la 10, en donde el excipiente higroscópico es un compuesto que puede formar hidratos estables.
- 55 La modalidad 12 se refiere a una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades de la 1 a la 11, en donde el excipiente higroscópico es una sustancia orgánica, preferentemente, seleccionada de carbohidratos y/o polímeros orgánicos.
- La modalidad 13 se refiere a una composición de acuerdo con la modalidad 12, en donde el excipiente higroscópico posee un peso molecular de menos de 150 kD.
- 60 La modalidad 14 se refiere a una composición de acuerdo con la modalidad 12 o 13, en donde el carbohidrato es una molécula de dextrano.
- La modalidad 15 se refiere a una composición de acuerdo con la modalidad 12 o 13, en donde el carbohidrato se selecciona de monosacáridos y oligosacáridos C₂₋₆.
- 65 La modalidad 16 se refiere a una composición de acuerdo con la modalidad 15, en donde el carbohidrato es un disacárido, preferentemente, seleccionado del grupo que consiste en lactosa, maltosa, sacarosa y trehalosa.

La modalidad 17 se refiere a una composición de acuerdo con la modalidad 12, en donde el polímero orgánico es una polivinilpirrolidona y, preferentemente, posee un peso molecular de entre 5 y 40 kD.

5 La modalidad 18 se refiere a una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades de la 1 a la 17, en donde la proporción en % en peso entre la cantidad total de excipientes higroscópicos y la cantidad total de benzodiazepinas o sales de estas en la composición es de al menos 1:1, preferentemente, de al menos 2:1, con la mayor preferencia de al menos 5:1.

10 La modalidad 19 se refiere a una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades de la 1 a la 18, en donde la composición está en estado sólido y es, preferentemente, un sólido liofilizado.

I. Estabilidad de cns7056; formulaciones con excipientes seleccionados

1. Formulaciones

15 Se liofilizaron un total de 11 formulaciones de la sal de besilato de remimazolam con una selección de excipientes adecuados como se detalla en las Figuras 1 y 2. En adición se preparó, además, una formulación que contenía la sal de besilato de remimazolam solo y los placebos coincidentes para cada formulación (ver Figura 3). A continuación, la abreviatura "REM" se usa para la sal de besilato de remimazolam.

20 Cada formulación se preparó de la siguiente manera y se vertieron en viales antes de la liofilización: El excipiente se disolvió en aproximadamente 50 ml de agua. Se añadió REM y se agitó para disolverlo. Una vez disuelto el pH de las soluciones se ajustó a $3,10 \pm 0,05$ con ácido clorhídrico 0,5 M/hidróxido de sodio 2 M. Las soluciones de placebo y la solución que contenía REM solo se prepararon de la misma manera. Cada solución se preparó en 100 ml y se tomaron alícuotas de 1,2 ml de cada solución en viales de 2 ml. Las formulaciones se liofilizaron mediante el uso de un liofilizador Virtis Genesis 25 EL de acuerdo con el siguiente ciclo:

Etapas de congelación

Etapas de congelación	Etapas de congelación	Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Presión (mTorr)	Mantener/Variar
30	1	4	10	--	H
	2	-45	490	--	R
35	3	-45	170	--	H

Etapas de secado

Etapas de secado	Etapas de secado	Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Presión (mTorr)	Mantener/Variar
40	1	-45	10	100	H
	2	-25	200	100	R
	3	-25	3640	100	H
45	4	30	275	70	R
	5	30	1300	70	H

50 Después de la liofilización las muestras se almacenaron en gabinetes de almacenamiento a 25 °C/60 % de RH y a 40 °C/75 % de RH durante 13 semanas, respectivamente. ("RH" significa humedad relativa.)

Análisis

55 a) Tiempo de reconstitución

Después de 13 semanas de almacenamiento los viales se reconstituyeron por duplicado con 1,2 ml de agua para irrigación/inyección y se agitaron gentilmente para mezclarlos. Se registró el tiempo necesario para la disolución completa.

60 b) HPLC

65 Para la HPLC cada vial se reconstituyó con un solvente de la muestra (50/50 % v/v de acetonitrilo/agua) y el contenido se transfirió a un matraz volumétrico de 25 ml (con excepción del vial de REM solamente, que se transfirió a un matraz aforado de 50 ml) con varios enjuagues. La formulación de dextrano era insoluble en el solvente de la muestra y se

diluyó en 100 % de agua. Para cada formulación, se analizó, además, un placebo de la misma manera. Los análisis se realizaron por duplicado, a menos que se indique lo contrario.

Resultados

5

a) Tiempo de reconstitución

El tiempo de reconstitución fue aceptable para todas las muestras.

10

b) HPLC

15

La investigación de la aparición de la hidrólisis degradante de REM (los resultados se resumen en la Figura 4), que se forma por hidrólisis del enlace éster, reveló que la muestra con REM solo así como la muestra que contiene manitol, que es un excipiente que se usa comúnmente para la liofilización de productos farmacéuticos, exhibió solo una escasa estabilidad de REM, y mostró una degradación después de 13 semanas en condiciones de almacenamiento de 40 °C/75 % de RH de más del 8 %.

20

Las muestras que contenían glicina mostraron una degradación moderada, mientras que todas las muestras que contenían excipientes higroscópicos (carbohidratos o polivinilpirrolidona) mostraron una estabilidad buena o excelente. En particular las muestras que contienen carbohidratos (disacáridos o dextrano) mostraron excelente estabilidad, es decir, una degradación después de 13 semanas en condiciones de almacenamiento de 40 °C/75 % de RH de menos del 1 %.

25

Las muestras con diferentes cantidades de lactosa revelaron que cuanto mayor es la cantidad de carbohidratos en relación con la cantidad de REM, mejor es la estabilidad del REM. Además, mediante la incorporación de un carbohidrato (p. ej., lactosa) como componente de una formulación de CNS 7056 que es intrínsecamente inestable, p. ej., manitol es posible mejorar la estabilidad de esta formulación.

30

2. Datos de estabilidad de CNS 7056: lotes de formulación a base de lactosa después del almacenamiento durante hasta 36 meses

2.1 Introducción

35

El CNS 7056 se presenta para uso clínico como un polvo liofilizado estéril para su reconstitución en viales de 20 ml con un tapón de Bromobutilo, adecuado para inyección intravenosa. Cada vial contiene 26 mg de CNS 7056. Durante el desarrollo, se prepararon otros lotes con 25, 23 y 26 mg de CNS 7056. En la reconstitución con un volumen definido de agua para inyección, la concentración de la solución de dosis es de 5 mg/mL de CNS7056. Todos estos productos contienen la misma relación de CNS 7056 respecto a lactosa en el producto liofilizado (es decir, 1:13 CNS 7056:lactosa monohidrato). Se recopilaron datos de estabilidad para todos los intervalos en el mes que se muestra en negrita en la siguiente Tabla 1:

45

50

55

60

65

ES 2 651 389 T3

Tabla 1: Resumen de los estudios de estabilidad para los lotes de CNS 7056

Resumen de CNS 7056 para inyección sobre estabilidad			
Lote	Condiciones de almacenamiento	Tipo de lote	Intervalo de prueba (meses)
A01P310	25 °C/60 % de RH	Lote clínico con GMP, estabilidad	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ^c , 48 ^c
	30 °C/65 % de RH		0, 1, 3, 6, 9, 12
	40 °C/75 % de RH		0, 1, 3, 6
P310-01 (B)	25 °C/60 % de RH	Lote de desarrollo de laboratorio, estabilidad	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18
	30 °C/65 % de RH		0, 6, 9, 12
	40 °C/75 % de RH		0, 1, 3, 6, 9, 12
025CNS27	25 °C/60 % de RH	Lote de desarrollo de laboratorio, estabilidad	0, 9, 2, 3, 6, 9, 12, 18 ^{ab}
	40 °C/75 % de RH		0, 1, 2, 3, 6, 12 ^b
026CNS27	25 °C/60 % de RH	Lote de desarrollo de laboratorio, estabilidad	0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 ^{ab}
	40 °C/75 % de RH		0, 1, 2, 3, 6 ^b
G384	25 °C/60 % de RH	Lote de desarrollo de laboratorio, estabilidad	0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 ^{ab}
	40 °C/75 % de RH		0, 1, 2, 3, 6 ^b
P02308	25 °C/60 % de RH	Lote clínico con GMP, estabilidad	0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ^c , 48 ^c
	40 °C/75 % de RH		0, 1, 2, 3, 6, 9 ^a , 12
^a = Intervalo de prueba de estabilidad agregado. Comprueba los viales tomados del resto de viales de repuesto a la temperatura especificada.			
^b = Los estudios de estabilidad en 025CNS27, 026C0NS27 y G384 ahora están completos			
^c = Puntos de tiempo opcionales			

2.1.1 Composición de los lotes de CNS 7056

5

Tabla 2 Composición de los diferentes lotes de CNS7056

10

Sustancia	Lote #					
	025CNS27	026CNS27	G384	P02308	P310-01 (B)	A01P310
base de CNS7056	25 mg	25 mg	25 mg	23 mg	26 mg	26 mg
Lactosa monohidrato	433 mg	433 mg	433 mg	398 mg	450,3 mg	450,3 mg
0,12 M NaOH/0,12 M HCl	qs hasta pH 3,1					
qs = para agregar suficiente cantidad a						

15

20

2.1.2 Condiciones de liofilización

Las condiciones de liofilización para los lotes se dan en las siguientes tablas de la 3 a la 7:

25

Tabla 3: Ciclo de liofilización para el lote 025CNS27:

Etapa	Proceso	Temperatura de estantería (°C)	Velocidad de variación (°C/min)	Tiempo de espera (min)	Presión (mTorr)
1	Carga	4	0	30	n/a
2	Congelación	-45	0.1	180	n/a
3	Secado primario	-25	0.1	1700	100
4	Secado secundario	30	0.2	1300	75
5	Terminar	Viales tapados bajo nitrógeno puro al 95 %			

30

35

40

Tabla 4: Ciclo de liofilización para el lote 026CNS27:

Etapa	Proceso	Temperatura de estantería (°C)	Velocidad de variación (°C/min)	Tiempo de espera (min)	Presión (mTorr)
1	Carga	4	0	120	n/a
2	Congelación	-45	0.1	300	n/a
3	Secado primario	-30	0.1	2885	100
4	Secado primario	-25	0.2	4100	100
4	Secado secundario	30	0.2	1580	75
5	Terminar	Viales tapados bajo nitrógeno puro al 95 %			

45

50

55

Tabla 5: Ciclo de liofilización para el lote G384:

Etapa	Proceso	Temperatura de estantería (°C)	Velocidad de variación (°C/min)	Tiempo de espera (min)	Presión (mTorr)
1	Carga	4	0	10	n/a
2	Congelación	-45	0.1	300	n/a
3	Secado primario	-25	0.1	3640	100
4	Secado secundario	30	0.2	1125	70
5	Terminar	Viales tapados bajo nitrógeno puro al 95 %			

Tabla 6: Ciclo de liofilización para el lote P02308:

Etapa	Proceso	Temperatura de estantería (°C)	Velocidad de variación (°C/min)	Tiempo de espera (min)	Presión (mTorr)
1	Carga	4	0	60	n/a
2	Congelación	-45	0.1	180	n/a
3	Secado primario	-25	0.1	3640	100
4	Secado secundario	30	0.2	1300	75
5	Terminar	Viales tapados bajo nitrógeno puro al 95 %			

Tabla 7: Ciclo de liofilización para el lote A01 P310:

Etapa	Proceso	Temperatura de estantería (°C)	Velocidad de variación (°C/min)	Tiempo de espera (min)	Presión (mTorr)
1	Carga	4	0	60	n/a
2	Congelación	-45	0.1	210	n/a
3	Secado primario	-25	0.1	3640	100
4	Secado secundario	30	0.2	1300	75
5	Terminar	Viales tapados bajo nitrógeno puro al 95 %			
^a = Incluye 30 minutos para la preparación del condensador					

2.2 Métodos de análisis

2.2.1 Aspecto del producto liofilizado

Los mismos viales de CNS 7056 (6 en cada condición de almacenamiento) se inspeccionaron visualmente, se registró la apariencia y los viales se volvieron a almacenar. Se realizó, además, una comparación de un conjunto de viales que se almacenaron en el mismo envase secundario a una temperatura de 2 a 8 °C para evaluar si había alguna diferencia (en particular en el color) entre estos controles y los almacenados a temperaturas elevadas.

2.2.2 Contenido del vial de CNS7056, concentración en la reconstitución y sustancias relacionadas

El ensayo de CNS7056 y la determinación de sustancias relacionadas se llevaron a cabo mediante HPLC). Para este propósito, se añadió el volumen apropiado de WFI a cada vial y se agitaron hasta que se logró la disolución completa. El sello y el tapón se retiraron cuidadosamente y el tapón se enjuagó cuidadosamente en un matraz volumétrico de 100 ml. El contenido del vial con lavados de diluyente se transfirió a un matraz volumétrico. El diluyente se añadió para alcanzar un volumen de 100 ml (es igual a una concentración de 0,23, 0,25 o 0,26 mg/mL, respectivamente). La muestra se analizó por HPLC mediante el uso de las siguientes condiciones:

ES 2 651 389 T3

Columna:	YMC ODS-AQ, 250 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 3 µm
Fase móvil:	Res A: ácido trifluoroacético al 0,01 % en agua
	Res B: ácido trifluoroacético al 0,01 % en acetonitrilo

Gradiente:		
Tiempo (min)	% de A	% de B
0	75	25
20.0	60	40
30.0	20	80
32.0	20	80
32.5	75	25
40.0	75	25
Régimen de flujo:	1,0 ml/min	
Temperatura de la columna:	40 °C	
Muestreador automático:	ambiente	
Detección:	UV a 230 nm	
Volumen de inyección:	10 µl	
Tiempo de ejecución:	40 min	

El tiempo de retención para CNS7056 es de aproximadamente 15 minutos. El contenido de CNS 7056 se ensayó por comparación con soluciones de referencia cromatografiadas de forma similar. Las sustancias relacionadas se determinaron por % de área normalizada.

La concentración de la solución reconstituida se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\text{CNS7056 base (mg)} = \left(\frac{\text{área del pico de la muestra}}{\text{Área del pico media std}_1 \text{ a través de la corrida}} \right) \times \frac{\text{Wt std}_1}{50} \times \frac{\text{MWt CNS 7056 base}}{\text{MWt CNS 7056B}} \times \frac{P}{100} \times \text{DF}$$

donde

Wt std 1 es el peso del material de referencia de CNS 7056B que se usó para el estándar preparado 1 (mg)

MWt CNS 7056 base es el peso molecular de la base libre de CNS 7056 = 439,3

MWt CNS 7056B es el peso molecular de la sal de besilato de CNS7056 = 597,5

P es el ensayo declarado según el C de A para el estándar de referencia

DF es el factor de dilución

El contenido del vial se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{CNS7056 base (mg)} = \left(\frac{\text{área del pico de la muestra}}{\text{Área del pico media std}_1 \text{ a través de la corrida}} \right) \times \frac{\text{Wt std}_1}{50} \times \frac{\text{MWt CNS 7056 base}}{\text{MWt CNS 7056B}} \times \frac{P}{100} \times \text{DF}$$

donde

Wt std 1 es el peso del material de referencia de CNS 7056B que se usó para el estándar preparado 1 (mg)

MWt CNS 7056 base es el peso molecular de la base libre de CNS 7056 = 439,3

MWt CNS 7056B es el peso molecular de la sal de besilato de CNS7056 = 597,5

P es el ensayo declarado según el C de A para el estándar de referencia

DF es el factor de dilución

Para la determinación de las sustancias relacionadas, el CNS7056 se identifica por comparación del tiempo de retención con el del CNS7056 en los cromatogramas de referencia estándar. La cantidad de cada sustancia relacionada detectada

individualmente se calcula como porcentaje del área para cada inyección de muestra de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Área} = \left(\frac{A}{T} \right) \times 100$$

- 5 Donde,
 A = área del pico de la sustancia relacionada
 T = área total de todos los picos en el cromatograma

2.2.3 Pureza quiral

- 10 La pureza quiral de CNS 7056 se determinó mediante HPLC mediante el uso de las siguientes condiciones:

15	Columna:	Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, tamaño de partícula 5µm
	Fase móvil:	amortiguador fosfato pH 7,0/agua/acetonitrilo 10/40/50, v/v/v
	Solvente de la muestra:	agua/acetonitrilo 50/50, v/v
	Régimen de flujo:	0,7 ml/min
20	Temperatura de la columna:	40 °C
	Muestreador automático:	ambiente
	Detección:	UV a 250 nm
	Volumen de inyección:	10 µl
25	Tiempo de ejecución:	35 minutos

- 30 El tiempo de retención para el enantiómero S de CNS 7056 es de aproximadamente 21,3 minutos y para el enantiómero R de CNS 7056 es de aproximadamente 17,8 minutos (RRT = 0,84). La pureza quiral se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Área} = \left(\frac{A}{T} \right) \times 100$$

- 35 donde
 A = área de R - pico de CNS 7056
 T = área total del CNS 7056 y del pico de R - CNS 7056

2.2.4 Volumen de solución en el vial después de la reconstitución (Ph.Eur 2.9.17)

- 40 Se reconstituyó un único vial con 5,0 ml de agua para inyección (WFI), Ph. Eur. mediante el uso de una jeringa BD de 5 ml equipada con una aguja adecuada. Cuando se reconstituyó por completo, los contenidos se eliminaron mediante el uso de una jeringa y una aguja de calibre 21 y se transfirieron a un cilindro de medición calibrado de 10 ml.

2.2.5 Apariencia de la reconstitución

- 45 Se registró la apariencia de la solución después de la reconstitución.

2.2.6 Tiempo de reconstitución

- 50 Se reconstituyeron dos viales con 5,0 ml de agua para inyección (WFI), Ph. Eur., mediante el uso de una jeringa BD de 5 ml y una aguja apropiada, y se registró el tiempo necesario para disolverlos completamente.

2.2.7 Valor de pH

- 55 El pH se determinó en dos soluciones reconstituidas después de la adición de 5,0 ml de agua para inyección (WFI), Ph. Eur., mediante el uso de una jeringa BD de 5 ml equipada con una aguja adecuada. El pH se midió en una alícuota de cada uno de los dos viales.

- 60 2.2.8 Osmolalidad

La osmolalidad se determinó en las dos soluciones reconstituidas después de la adición de 5,0 ml de agua para inyección (WFI), Ph. Eur., mediante el uso de una jeringa BD de 5 ml equipada con una aguja adecuada. Se midió la osmolalidad en una alícuota de cada uno de los dos viales por depresión del punto de congelación con referencia a una solución de osmolalidad conocida. Para este propósito se miden 100 µl de la solución reconstituida de CNS 7056 en un osmómetro de depresión del punto de congelación.

2.2.9 Contenido de agua

El contenido de agua se determinó mediante titulación coloumétrica de Karl Fischer. El contenido de humedad de los viales del producto farmacéutico CNS 7056 se determina mediante la disolución del contenido completo de un vial de polvo liofilizado de CNS 7056 en dimetilformamida anhidra (DMF) y la inyección de un volumen conocido de la solución en el anolito de un aparato Karl Fischer coloumétrico. En la reacción de Karl Fischer, el agua reacciona en una proporción de 1:1 con yodo. La cantidad de agua se determina mediante la medición del número de coulombs de electricidad requeridos para oxidar los iones de yoduro al yodo requerido para la reacción de Karl Fischer. El número de coulombs se usa para calcular la cantidad de agua titulada en µg, que se muestra en el aparato.

Se usaron los siguientes equipos y reactivos:

Aparato de titulación de Karl-Fischer:	Mitsubishi CA-100
Anolito:	Hydranal Coulomat AG
Catolito:	Hydranal Coulomat CG

El contenido de agua del polvo liofilizado de CNS7056 se calcula según la siguiente fórmula:

$$\text{Humedad por vial (mg)} = \frac{(M_{\text{muestra}} - M_{\text{solvente}})}{1000} \times \frac{(W_{\text{solvente}}/D_{\text{solvente}})}{V_{\text{titulación}}}$$

$$\text{Humedad, \% p/p} = \frac{\text{Humedad por vial} \times 100}{(S_{\text{vial}})}$$

Donde:

M_{muestra} = cantidad de agua en la solución de muestra que se añade al recipiente de titulación (µg)

M_{solvente} = cantidad media de agua en los blancos de la muestra que se agregan al recipiente de titulación (µg)

W_{solvente} = peso de DMF que se agrega al vial (g)

D_{solvente} = densidad del disolvente (g/ml)

Para la DMF d = 0,944 g/ml, fuente CRC Handbook edición 81

V_{titulación} = volumen de solución que se agrega al recipiente de titulación (ml)

S_{vial} = peso total calculado de sólido por vial, que incluye al agua (mg)

2.2.10 ID por UV

El análisis se realizó por duplicado en un solo vial. La identificación por UV se confirmó mediante la comparación de los espectros del producto del fármaco con los espectros de referencia.

2.2.11 Partículas sub visibles (EP 2.9.19)

Se reconstituyeron diez viales con 5 ml de WFI mediante el uso de una jeringa y aguja estériles apropiadas. Los viales se combinaron en condiciones asépticas y se analizaron de acuerdo con la European Pharmacopeia 2.9.19.

2.2.12 Partículas sub visibles (EP 2.9.19)

Se reconstituyeron diez viales con 5 ml de WFI mediante el uso de una jeringa y aguja estériles apropiadas. Los viales se combinaron en condiciones asépticas y se analizaron de acuerdo con la European Pharmacopeia 2.9.19.

2.2.13 Endotoxina bacteriana

La endotoxina bacteriana se determinó mediante el método del lisado de amebocitos de Limulus (LAL) de coágulo de gel como prueba límite con un límite de < 0,5 EU/mg. Para este propósito se usó un LAL con sensibilidad declarada igual a 0,03 EU/ml. Las endotoxinas se cuantifican mediante el uso de la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración de endotoxinas en la muestra (EU/mg)} = \frac{\text{sensibilidad al lisado } (\lambda) \times \text{factor de dilución de prueba}}{\text{Concentración de la muestra}}$$

donde:

5 sensibilidad del lisado = 0,03 EU/ml

concentración de la muestra = 5 mg/ml

2.2.14 Esterilidad

10

La esterilidad se determinó mediante la reconstitución del SNC 7056 liofilizado con 5 ml de agua peptonada estéril (0,1 %) cada uno y la incubación de las muestras en 100 ml de medio THG de tioglicolato) a de 30 a 35 °C y 100 ml de caldo de soja tríptico (TSB) a de 20 a 25 °C. Las incubaciones se realizaron durante no menos de 14 días. Los medios se inspeccionan visualmente cada 2 o 3 días para detectar la presencia de proliferación microbiológica. Si no hay crecimiento microbiano, la muestra examinada cumple con los requisitos de la prueba (estéril).

15

2.3 Resultados

20

Los resultados de los análisis de estabilidad para los lotes descritos anteriormente después del almacenamiento a 25 °C/60 % de humedad relativa (RH) o a 40 °C/75 % de RH (que se denomina análisis de "estabilidad acelerada") se resumen en las Figuras de 11 a la 36.

2.4 Resumen

25

Las formulaciones probadas para el CNS 7056 muestran una excelente estabilidad a largo plazo que ya soporta una vida útil de 36 meses para el producto farmacéutico.

3. Datos de estabilidad después del almacenamiento por 36 meses

30

El lote de CNS 7056 P02308 se sometió a un estudio de estabilidad de manera que los viales se almacenaron durante 36 meses a 25 °C/60 % de RH.

Para la composición del lote y las condiciones de liofilización ver el capítulo 2.1. Para la descripción de los métodos analíticos ver el capítulo 2.2.

35

3.1 Resultados

Los resultados del análisis de estabilidad para el lote P02308 después del almacenamiento a 25 °C/60 % de humedad relativa (RH) hasta y con la inclusión de 36 meses se resumen en las figuras 27-30.

40

3.2 Resumen

Todas las pruebas realizadas en el lote P02308 después del almacenamiento a 25 °C/60 % de RH (T = 36 meses) se encontraban dentro de los criterios de aceptación especificados. La apariencia del producto liofilizado, la integridad de la solución, el tiempo para la reconstitución, el pH y la osmolalidad de todas las muestras en T = 36 meses estuvieron dentro de las especificaciones.

45

El contenido del vial de CNS7056B a 25 °C/60 % de RH es de 23,4 mg/vial, lo cual concuerda con todos los resultados previos. Estos resultados están dentro de las especificaciones. El principal producto de hidrólisis de CNS 7056 CNS7054X (RRT 0,59) aumentó hasta 0,29 % a 25 °C/60 % de RH desde 0,07 % en los meses iniciales.

50

Se observó un resultado de impurezas totales de 0,80 % en el punto de tiempo T = 36 meses, en comparación con 0,65 % en el momento inicial. Estos resultados, junto con los datos de respaldo del almacenamiento durante 12 meses en la condición de almacenamiento de estabilidad aclamada de 40 °C/75 % de RH, reflejan solo un ligero aumento en la degradación durante este período significativo de tiempo y demuestran el efecto estabilizador de CNS 7056 en combinación con la lactosa...

55

El contenido de humedad en T = 36 meses 25 °C/60 % de RH es 0,68 %, lo que muestra un aumento a partir del 0,27 % en la inicial. Se cree que este aumento se debe a la desorción del agua del tapón, que ocurrirá con el tiempo. Estos resultados están dentro de las especificaciones.

60

3.3 Conclusión

Todos los parámetros están dentro de las especificaciones y las únicas tendencias notables son el aumento esperado en el producto de hidrólisis CNS 7054X y el contenido de humedad. La tasa de aumento de CNS 7054X es similar a la de los lotes de desarrollo no GMP de laboratorio previos de CNS 7056 para inyección que se produjeron/comprobaron.

5

4. Evaluación de material cristalino en una formulación de lactosa liofilizada de CNS 7056 por mapeo Raman

4.1 Introducción

10

Los estudios de XRPD mostraron que la formulación liofilizada de CNS 7056 es amorfa, sin embargo, cuando se examina el material bajo microscopía de luz polarizada hay evidencia de material cristalino presente en la matriz amorfa. Para revelar si este material cristalino se debe a CNS 7056 o algún otro componente, p. ej., lactosa monohidrato se realizó un análisis de mapeo Raman. Este estudio utiliza un microscopio dispersivo Raman confocal para estudiar la forma física del SNC 7056 dentro de la formulación de lactosa liofilizada mediante el uso del mapeo Raman. En los experimentos de mapeo Raman, una vez que se completa la primera colección del espectro de Raman desde la superficie de la muestra enfocada, la etapa de muestra se mueve en un paso predefinido (normalmente de unas pocas decenas de micras) y se toma otro espectro. Esto continúa hasta que se cubra el área analítica elegida y se construya un conjunto de datos hiperespectrales. La muestra se prepara para garantizar que su superficie sea plana ya que esto evita la necesidad de volver a enfocar el microscopio durante la recolección de datos de un punto a otro. El cubo de datos hiperespectrales se procesa para generar imágenes químicas basadas en el pico de Raman específico distinguible (huella digital) de cada componente de la muestra en estudio. Las imágenes químicas que se generan así pueden establecer la variación de cada componente sobre el área elegida de la muestra estudiada. El CNS 7056B cristalino (Forma I polimorfa), amorfo (liofilizado) y la lactosa liofilizada (amorfa) se caracterizaron por Raman, y el pico característico de Raman del CNS7056B cristalino se usó para generar las imágenes químicas del CNS7056B cristalino.

15

20

25

Además, se generaron las imágenes químicas de la lactosa en función de su propio pico característico. Se mapeó un área de una formulación liofilizada de CNS 7056B para determinar, si está presente, el contenido (basado en la relación de área sin calibración) y la distribución de CNS 7056B cristalino (Forma I) dentro del área de mapeo de la formulación de lactosa liofilizada. El objetivo de este estudio fue establecer si el material cristalino dentro de la formulación de lactosa se debe a CNS 7056B o algún otro componente, p. ej., lactosa monohidrato.

30

4.2. Materiales y métodos

Las siguientes muestras se probaron en el estudio de mapeo Raman:

35

CNS 7056B (Forma I)

- Ítem/Número de lote: SOL 12621/5
- Apariencia: polvo blanco
- Pharmaterials Ref. núm.: PMO553/08

40

CNS 7056 para inyección (recibido de Paion)

- Ítem/Número de lote: PO2308
- Apariencia: polvo blanco liofilizado
- Pharmaterials Ref. núm.: PM0554/08

45

CNS 7056 liofilizado (amorfo)

- Ítem/Número de lote: 05/CNS/06
- Apariencia: polvo blanco liofilizado
- Pharmaterials Ref. núm.: PM0555/08

50

Lactosa liofilizada (que se recibió de Paion)

- Ítem/Número de lote: O28/CNS/27
- Apariencia: polvo liofilizado blanco
- Pharmaterials Ref. núm.: PM0548/08

55

Espectro Raman de los materiales suministrados

La espectroscopía Raman en el CNS7056B cristalino (Forma I) y amorfo (liofilizado) y en la lactosa amorfa (liofilizada) tal como se suministró se realizó mediante el uso de un microscopio de Raman dispersivo Nicolet Almega XR confocal. Se seleccionó un pico Raman distinguible del CNS7056B cristalino (Forma I) y de la lactosa amorfa (liofilizada) respectivamente para generar imágenes químicas y establecer cada variación en el área examinada de una formulación liofilizada como se muestra más adelante.

60

65

Mapeo Raman mediante el uso de un microscopio Raman dispersivo confocal

El mapeo Raman se realizó en un área de una formulación liofilizada. Para cada medición, el mapeo Raman se realizó en un área (p. ej., 300x300 μm^2). Las imágenes químicas se produjeron después, con base respectivamente en el pico Raman distinguible del CNS7056B cristalino y de la lactosa amorfa (liofilizada). Estas operaciones permitieron la identificación del CNS7056B cristalino (potencialmente recristalizado a partir de la formulación de lactosa liofilizada) y de la lactosa amorfa (liofilizada) en el área seleccionada de la muestra. Posteriormente, las imágenes químicas que se produjeron así se usaron para indicar la distribución del CNS7056B cristalino y de la lactosa (liofilizada) en el área de mapeo, respectivamente.

10 Técnica Raman

Espectros Raman

15 Las muestras se analizaron con un microscopio Nicolet Almega XR Dispersive Raman confocal para determinar su espectro Raman mediante el uso de las siguientes condiciones:

- Tiempo de exposición: 1,0s
- Tiempos de exposición de cada espectro: 10
- Tamaño de agujero: 100 μm
- Intervalo espectral: entero (rejilla individual)
- 20 – Láser: He Ne 633nm al 100 % de potencia
- Objetivo: 50x/0,75 (lupa/número de apertura numérica)

Posteriormente, los espectros Raman medidos se corrigieron por sustracción de la línea de base (BS) mediante el uso del software OMNICTM v7.3.

25

Mapeo Raman

Cada muestra se presionó suavemente con la mano, de modo que el área de mapeo tiene una superficie aproximadamente plana. Los datos de los espectros Raman para el mapeo se recolectaron mediante el uso de las siguientes condiciones:

- 30 – Tiempo de exposición: 5,0s
- Tiempos de exposición: 10
- Tamaño de agujero: 100 μm
- Intervalo de longitud de onda: 1700~300 cm^{-1} (rejillas múltiples)
- 35 – Láser: He Ne 633nm (100 % de potencia)
- Objetivo: 50 x/0,75
- Área: alrededor de 300 x 300 μm
- Etapa de escaneo: 10 μm

40 Después los datos de los espectros Raman que se midieron a partir del mapeo se modificaron mediante la corrección de referencia y la normalización mediante el uso del software OMNICTM v7.3.

4.3 Resultados y discusión

45 4.3.1 Espectros Raman de cada componente en una formulación liofilizada

Los espectros Raman del CNS7056B cristalino (Forma I polimorfo) y amorfo (liofilizado) y de la lactosa amorfa (liofilizada) tal como se suministraron se recolectaron mediante el uso del procedimiento descrito en Material y Métodos. Como se ve en la Figura 39, después se seleccionó el pico Raman respectivamente: alrededor de 1620 cm^{-1} para el CNS7056B cristalino y alrededor de 365 cm^{-1} para la lactosa liofilizada. Estos picos son exclusivos de ambos materiales de manera que pueden generarse, respectivamente, las imágenes químicas del CNS7056B cristalino y de la lactosa (liofilizada). El intervalo completo del espectro Raman para cada componente contenido en una formulación liofilizada se da en las Figuras 40 y 41.

55 4.4 Resumen

Los datos obtenidos demuestran la presencia del CNS7056B cristalino en esta formulación liofilizada que comprende principalmente CNS7056B amorfo. Además, se pudo mostrar una distribución uniforme del CNS7056B y del excipiente en esta formulación liofilizada.

60 En el producto liofilizado probado, aproximadamente el 9 % de los puntos de datos contenían una señal correspondiente al CNS 7056B cristalino. La presencia (%) p/p real del CNS 7056B cristalino en la matriz de lactosa amorfa, sin embargo, no puede concluirse a partir de estos resultados ya que no se realizó la calibración.

65 II. Análisis de las evaluaciones de preparación y estabilidad de las formulaciones liofilizadas y secadas por pulverización

Para analizar la estabilidad se prepararon y ensayaron una formulación liofilizada y una secada por pulverización con la misma formulación.

5 1. Fabricación de la formulación de CNS7056B secada por pulverización (con lactosa)

10 El CNS7056B (Forma 2 bn 10201126, 5,1 g) y Emprove Lactose Monohydrate, (139,2 g) se disolvieron en 750 ml de agua desionizada (DI) con calentamiento a ~50 °C, y después se filtraron y enfriaron hasta la temperatura ambiente. El pH se verificó y no se ajustó ya que estaba en 3,1. Esta solución se secó por pulverización mediante el uso de los siguientes parámetros: Temperatura de entrada 150 °C. Velocidad de la bomba = 10 % (20 ml en 7 minutos), configuración del ventilador = 50 %. Rendimiento 59,5 g. El contenido de agua se midió a través de Karl-Fischer y se usó para calcular el peso de llenado por vial (997 mg). Se llenaron 58 viales con 997 mg de formulación secada por pulverización. Se colocaron 30 viales en el horno de vacío con las tapas ligeramente abiertas. Estos viales se secaron al vacío (~250psi) con una purga de nitrógeno a 50 °C durante 24 horas. La cámara se purgó después con nitrógeno, y los viales se cerraron rápidamente bajo nitrógeno. Estas muestras se llamaron 12 PM529-8-2. 28 viales se cerraron sin secarse. Estas muestras se llamaron 12PM529-8-1. Todos los viales se prensaron con sellos de aluminio.

2. Escalado de la API secada por pulverización (CNS7056B)

20 Se disolvió CNS7056B (Forma 2 bn 10201126, 20 g) en 2900 ml de agua DI. Esta solución se filtró y después se secó por pulverización mediante el uso de los siguientes parámetros: Temperatura de entrada 130 °C, temperatura de salida. 82-79 °C. Flujo de la bomba = 10 % (20 ml en 7 minutos), configuración del ventilador = 30 %. Rendimiento no observado. El proceso se repitió con el CNS7056B (Forma 2 bn 10201126, 5,6 g) se disolvió en 812 ml de agua DI, para dar 2,2 g de rendimiento global (de ambas pruebas) de un polvo blanco. Las muestras se llamaron 12PM529-9-1.

25

3. Fabricación de la API liofilizada (liofilizada) (CNS7056B)

30 Se preparó una solución de CNS7056B en agua (2,2 g de bn 10201126, Forma 2, PM0232/12 en 230 ml de agua). Esta se colocó en un matraz de fondo redondo (rbf) y se "congeló en estante" en nitrógeno líquido y después se liofilizó durante 5 días. El sólido blanco esponjoso resultante se raspó y se rompió (~2g). Las muestras se designaron como 12PM529-10-1.

4. Estudio de estabilidad acelerado en formulación liofilizada y secada por pulverización y API secada por pulverización

35 La formulación de CNS7056B secada por pulverización, tanto seca (12PM529-8-2) como no seca (12PM529-8-1), almacenada en viales prensados se incluyó en un estudio de estabilidad acelerada, junto con la formulación liofilizada de CNS7056B (CNS2501A) como referencia, y con la API amorfa secada por pulverización (12PM529-9-1). Las muestras se almacenaron a 40 °C/75 % de RH durante 4 y 13 semanas, y a 55 °C durante 4 semanas, y se analizaron en cuanto a apariencia, ensayo, sustancias relacionadas, humedad, XRPD, tiempo de reconstitución y apariencia después de la reconstitución.

40

4.1. Resultados

45 Los resultados del estudio de estabilidad se presentan en las Figuras de la 42 a la 44 y pueden resumirse de la siguiente manera:

50 La formulación secada por pulverización (sellada antes del secado adicional) tenía un nivel de impureza total ligeramente mayor en t = 0 que la formulación liofilizada CNS 2501A, es decir, lote (~0,73/0,67 % vs 0,48 %). Esto se debe potencialmente al proceso de fabricación que implica una temperatura más alta, y podría optimizarse en el escalado.

55 La muestra de la formulación secada por pulverización secada al vacío (12PM529-8-2) tenía un contenido de agua similar a la muestra liofilizada suministrada (0,24 % frente a 0,34 %). La muestra de la formulación secada por pulverización no secada (12PM529-8-1) tenía un contenido de agua significativamente mayor (2,87 %), al igual que la API amorfa secada por pulverización (CNS7056B, 12PM529-9-1).

60 La formulación secada por pulverización 'seca' (12PM529-8-2) mostró una estabilidad similar a la formulación liofilizada. Las impurezas totales aumentaron ~0,2 % para ambas muestras después de 4 semanas (un poco más a 55 °C que a 40/75), y en realidad solo aumentó ~0,05 % para ambas muestras después de 13 semanas a 40/75.

60

La formulación secada por pulverización 'húmeda' (12PM529-8-1) tenía una estabilidad ligeramente inferior a la de las otras muestras de la formulación, pero aún estaba dentro de las especificaciones para las impurezas después de 13 semanas a 40/75 (las impurezas totales aumentaron del 0,67 % en t = 0, hasta 1,33 % en t = 13 semanas).

65 La API secada por pulverización (CNS7056B, 12PM529-9-1) mostró una inestabilidad significativa, con un aumento de las impurezas totales del 1,94 % (4 semanas a 55 °C), 2,56 % (4 semanas a 40/75) y 3,35 % (13 semanas a 40/75).

Esto confirma que la formulación de lactosa estabiliza la API de manera significativa durante la prueba de estabilidad, incluso cuando hay niveles similares de agua presente en la formulación de la muestra de API.

Como se esperaba la impureza principal que se observó fue el producto de hidrólisis CNS7054X.

5

5. Investigación de la forma y distribución de API en las formulaciones secadas por pulverización y liofilizadas mediante el uso del mapeo Raman

10

Se abrió un vial de producto formulado liofilizado (CNS7056B en lactosa, número de lote CNS2501A) y se tomaron muestras al azar cuatro veces. Cada porción muestreada se presentó después en un portaobjetos de microscopio y se realizó un mapeo Raman en un área pequeña de la superficie de la muestra de formulación. (~300x300 µm). Los datos se procesaron en comparación con muestras de referencia de API liofilizada (amorfa) y cristalina (CNS7056B, formas 1 y 2) y lactosa liofilizada (amorfa) y cristalina (monohidrato). El mapeo se analizó para determinar la distribución de la API dentro de la formulación, y después si se detectó alguna separación de fases (regiones de API), estas se analizarían para evaluar la forma física de la API. Se llevó a cabo un segundo experimento donde se abrió un nuevo vial de producto formulado liofilizado (CNS7056B en lactosa, número de lote CNS2501A) y se tomaron muestras de la parte superior, media e inferior de la torta. Estas tres muestras se analizaron nuevamente por mapeo Raman como se indicó anteriormente. Además, dos regiones de las muestras superior e inferior se mapearon en una región más pequeña (~20x20 µm) en más detalle. Se analizaron, además, tres lotes más de producto formulado liofilizado (CNS7056B en lactosa) por mapeo Raman: lotes P02308, A01P301 y P301-02N. El tamaño de la región mapeada en estos experimentos fue de ~120x100 µm.

15

20

5.1 Resultados para el lote CNS2501 A

25

Los datos del mapeo Raman se procesaron para obtener una "imagen química" que muestra la similitud de los espectros Raman detectados en cada punto del mapa con:

- a) el pico principal del excipiente a 355 cm⁻¹ (es decir, lactosa)
- b) el pico principal de API (CNS7056B) a 1580 cm⁻¹
- c) la correlación con el espectro del excipiente completo (lactosa).

30

Los datos mostraron que no se encontró separación de fases y recristalización de la API en el lote CNS2501A como se suministró después del análisis de 7 muestras diferentes que se tomaron de 2 viales diferentes. La distribución de la API y la lactosa fue uniforme y no se encontraron partículas o regiones separadas de la API. Esto sugiere que se forma una verdadera dispersión molecular de la API en lactosa en el lote de formulación liofilizada CNS2501A.

35

5.2 Resultados para los lotes P02308, A01P301 y P301-02N

Los datos de mapeo Raman se procesaron como se describe en el capítulo 5.1.

40

Los datos revelaron que no hay separación de fases y recristalización de la API en los lotes P02308, A01P301 y P301-02N como se suministraron en base a un conjunto de datos de mapeo para cada lote. La distribución de la API y la lactosa fue uniforme y no se encontraron partículas o regiones separadas de la API. Esto sugiere que se forma una dispersión molecular de la API en lactosa en la formulación liofilizada en los lotes P02308, A01P301 y P301-02N. (Nota: se encontró cierta separación de fases en el mapeo anterior que se realizó en el lote P02308. Esto sugiere que la distribución de la API separada (cristalina) en este lote no es uniforme.

45

6. Resumen

50

Se podría desarrollar y probar con éxito una formulación secada por pulverización equivalente al producto liofilizado (liofilizado) actual.

55

Se demostró que tanto las formulaciones secadas por pulverización como las liofilizadas eran completamente amorfas y monofásicas por análisis XRPD y Raman (es decir, no se detectaba API cristalina separada). La formulación secada por pulverización tenía un nivel de impurezas ligeramente superior (~0,7 % de impurezas totales vs. ~0,5 % para el producto liofilizado). Se supone que este se forma durante la fabricación de secado por pulverización y podría reducirse con la optimización del proceso.

60

La formulación secada por pulverización completamente seca mostró una estabilidad equivalente al producto liofilizado durante 13 semanas a 40 °C/75 % de RH y 4 semanas a 55 °C. La formulación secada por pulverización no seca (3 % de agua) mostró una estabilidad ligeramente peor, pero permaneció dentro de la descripción durante 13 semanas a 40 °C/75 % de RH.

65

La formulación secada por pulverización mostró un cambio de color similar al del producto liofilizado en la prueba de estabilidad a la luz, volviéndose ambos gris/azul. El análisis físico de la formulación y de las muestras de API estresadas por la luz mostró cierta recristalización y absorción de agua, pero no hubo evidencia de cambios en la forma física que contribuyan a los cambios de color.

El análisis de mapeo Raman del lote liofilizado actual (CNS2501A) y de los lotes liofilizados previos (P02308, A01P301 y P301-02N) del producto formulado mostraron una distribución uniforme de la API y los excipientes, sin evidencia de separación de la API y de cristalización posterior.

5

III. Preparación y análisis de estabilidad de formulaciones que contienen excipientes binarios disacáridos

1. Propósito y esquema del estudio

10

El propósito del presente estudio fue evaluar la estabilidad de las formulaciones seleccionadas. Se prepararon varias formulaciones liofilizadas de CNS 7056 que contenían lactosa monohidrato y el pH se ajustó a 3,1, la API está presente como sal de besilato. Se investigaron dos concentraciones de llenado de CNS 7056: 5 mg/ml y 10 mg/ml. Se rellenaron viales de vidrio transparente ISO 10R e ISO 6R con las formulaciones. El volumen de llenado se redujo a 4 mL/vial (el volumen de llenado actual es de 5,2 mL). Con la formulación existente se llenaron viales ISO 10R que se taparon con tapones West 4023/50 art. 1346. y tapones West S87 J 4416/50. La estabilidad de las nuevas formulaciones fabricadas en viales ISO 10R se evaluó junto con la formulación existente. Además de esto, se probó la formulación existente liofilizada en el marco de la última fabricación del lote clínico (número de lote A01 P31 0, volumen de llenado 5,2 ml, vial de vidrio transparente ISO 20R) para generar datos comparativos de estabilidad.

15

20

2. Métodos

Las siguientes pruebas se realizaron con las muestras de estabilidad:

- Apariencia del liofilizado.
- Tiempo de reconstitución.
- Apariencia de la solución reconstituida.
- Contenido de humedad mediante la titulación Karl Fischer.
- Ensayo de HPLC/sustancias relacionadas.
- Osmolalidad (solo en el tiempo 0)

25

30

3. Descripción del lote

La composición del producto de los lotes que se sometieron a la prueba de estabilidad se resume a continuación.

Formulación (relación de peso del excipiente)	Concentración de CNS 7056	Viales	Volumen de llenado	Tapones	Referencia del producto
Formulación de referencia de lactosa (actual)	5 mg/mL	6R	4 mL	West 4023/50 art. 1346	L6R5
		10R	4 mL	West 4023/50 art. 1346	L10R5
				West S87 J 4416/50	L10R5S87
		20R	5,2 mL	West 4023/50 art. 1346	L20R5
	10 mg/mL	6R	4 mL	West 4023/50 art. 1346	L6R10
		10R	4 mL	West 4023/50 art. 1346	L10R10
Lactosa : Manitol (4:1)	5 mg/mL	6R	4 mL	West 4023/50 art. 1346	L4M16R5
		10R	4 mL	West 4023/50 art. 1346	L4M110R5

Formulación (relación de peso del excipiente)	Concentración de CNS 7056	Viales	Volumen de llenado	Tapones	Referencia del producto
	10 mg/mL	6R	4 mL	West 4023/50 art. 1346	L4M16R10
		10R	4 mL	West 4023/50 art. 1346	L4M110R10
Lactosa : Manitol (2:1)	5 mg/mL	6R	4 mL	West 4023/50 art. 1346	L2M16R5
		10R	4 mL	West 4023/50 art. 1346	L2M110R5
	10 mg/mL	6R	4 mL	West 4023/50 art. 1346	L2M16R10
		10R	4 mL	West 4023/50 art. 1346	L2M110R10

4. Programa de estabilidad

El programa de estabilidad se resume en la siguiente tabla:

5

Formulación (relación de peso del excipiente)	Referencia del producto	Estabilidad
Formulación de referencia de lactosa (actual)	L6R5	1 mes
	L10R5	3 meses
	L10R5S87	3 meses
	L20R5	3 meses
	L6R10	1 mes
	L10R10	1 mes
Lactosa 4 : Manitol 1	L4M16R5	1 mes
	L4M110R5	1 mes
	L4M16R10	1 mes
	L4M110R10	1 mes
Lactosa 2 : Manitol 1	L2M16R5	1 mes
	L2M110R5	1 mes
	L2M16R10	1 mes
	L2M110R10	1 mes

5. Programas de estabilidad

Los programas de estabilidad se resumen en las siguientes tablas:

10

Condiciones de almacenamiento 40 °C ± 2 °C/75 % ± 5 % de RH y 55 °C ± 5 °C		
Pruebas para 1 mes de estudio	Tiempo 0	1M
Apariencia del liofilizado (se debe tener en cuenta en los 5 viales)	√	√
Tiempo de reconstitución	√	√

ES 2 651 389 T3

Condiciones de almacenamiento 40 °C ± 2 °C/75 % ± 5 % de RH y 55 °C ± 5 °C			
Pruebas para 1 mes de estudio	Tiempo 0	1M	
Apariencia de la solución reconstituida	√	√	
Contenido de humedad (titulación KF)	√	√	
HPLC (ensayo/sustancias relacionadas)	√	√	
Osmolalidad	√	-	
Condición de almacenamiento 55°C ± 5°C			
Pruebas para 3 meses de estudio	Tiempo 0	1M	
Apariencia del liofilizado (se debe tener en cuenta en los 5 viales)	√	√	
Tiempo de reconstitución	√	√	
Apariencia de la solución reconstituida	√	√	
Contenido de humedad (titulación KF)	√	√	
HPLC (ensayo/sustancias relacionadas)	√	√	
Osmolalidad	√	-	
Condiciones de almacenamiento 25 °C ± 2 °C/60 % ± 5 % de RH			
Pruebas para 3 meses de estudio	Tiempo 0	1M	3M
Apariencia del liofilizado (se debe tener en cuenta en los 5 viales)	√	-	√
Tiempo de reconstitución	√	-	√
Apariencia de la solución reconstituida	√	-	√
Contenido de humedad (titulación KF)	√	-	√
HPLC (ensayo/sustancias relacionadas)	√	-	√
Osmolalidad	√	-	-
Condiciones de almacenamiento 40 °C ± 2 °C/75 % ± 5 % de RH			
Pruebas para 3 meses de estudio	Tiempo 0	1M	3M
Apariencia del liofilizado (se debe tener en cuenta en los 5 viales)	√	√	√
Tiempo de reconstitución	√	√	√
Apariencia de la solución reconstituida	√	√	√
Contenido de humedad (titulación KF)	√	√	√
HPLC (ensayo/sustancias relacionadas)	√	√	√
Osmolalidad	√	-	-

6. Resultados de estabilidad

5 Los resultados recopilados en el marco del presente estudio se presentan en las Figuras de la 45 a la 51 y pueden resumirse de la siguiente manera:

Muestras almacenadas a 40 °C 75 % de RH (1 mes).

- 10
- Algunos cambios en la apariencia de la torta del liofilizado en las formulaciones L2M110R5 y L2M110R10. Algunos viales de L20R5 (viales de lote clínico rechazados después de la inspección visual) mostraron una apariencia de la torta del liofilizado diferente
 - Aumento esperado del contenido de humedad (no se observa en L20R5; L2M110R10)
 - Pequeño aumento en las impurezas totales (no se observa en L10R10; L10R5S87; L20R5). El ensayo de HPLC se mantuvo prácticamente constante.

- Aumento de la impureza conocida CNS7054X.

Las muestras después de 3 meses de almacenamiento a 40 °C 75% de RH (solo formulaciones L10R5; L10R5S87 y L20R5).

5

La apariencia de la torta y de las soluciones reconstituidas no sufrieron ninguna variación (se descubrió que algunas de las tortas de las muestras L20R5 se contrajeron).

El ensayo permaneció invariable.

10

L10R5

- Además, aumento del contenido de humedad (de todos modos, el % de H₂O < 1,0 %).
- Además, ligero aumento de las impurezas debido a CNS7054X.

15

L10R5S87

- Además, aumento del contenido de humedad (de todos modos, el % de H₂O < 1,0 %).
- Además, aumento leve del contenido de impurezas debido a CNS7054X.

L20R5 (inspección visual)

20

- Además, aumento del contenido de humedad (de todos modos, el % de H₂O < 1,0 %).
- Aumento del contenido de impurezas debido principalmente a CNS7054X.

Muestras almacenadas a 55 °C (1 mes).

25

- Se encontró que las tortas del liofilizado de las formulaciones L2M110R5, L2M110R10, L4M110R5 y L4M110R10 se contrajeron y tenían un color amarillento. Algunos viales de L20R5 (viales de lote clínico rechazados después de la inspección visual) mostraron una torta del liofilizado carbonizada (insoluble).

- Aumento del contenido de humedad (no se observa en L20R5)

- Aumento de las impurezas totales (impurezas totales por debajo del 1,00 % en L10R5; L10R10). Reducción concurrentemente despreciable del ensayo de HPLC.

30

- Aumento de la impureza conocida CNS7054X.

- Impurezas adicionales que exceden el LOQ en L20R5, L4M110R5; L4M110R10; L2M110R5; L2M110R10

- Ligera presencia de espuma (no persistente) tras la reconstitución de

- las formulaciones L10R5; L10R5S87 y L20R5 después de 1 mes de almacenamiento a 25 °C/60 % de RH.

- La apariencia de la torta y de las soluciones reconstituidas no sufrieron ninguna variación.

35

- El ensayo permaneció invariable.

L10R5

Leve aumento del contenido de humedad (de todos modos el % de H₂O < 1,0 %).

Ligero aumento de las impurezas debido al CNS7054X.

40

L10R5S87

El contenido de humedad no aumentó.

El contenido de impurezas permaneció prácticamente invariable.

45

L20R5 (inspección visual)

Aumento del contenido de humedad (de todos modos, el % de H₂O < 1,0 %).

Aumento del contenido de impurezas debido principalmente a CNS7054X.

50

IV. Preparación y análisis de estabilidad de formulaciones que contienen disacárido/dextrano, como un medio para reducir el tiempo de liofilización

1. Propósito

55

Dentro de este estudio se estudiaron varias formulaciones de liofilizado CNS7056 que contienen lactosa y dextrano. La relación entre el disacárido y el dextrano se modificó para manipular la temperatura de transición vítrea (Tg') y la temperatura de colapso Tc y por lo tanto reducir el tiempo de liofilización. Comparado con el disacárido lactosa el dextrano posee una Tg' mayor y por lo tanto puede actuar como un modificador de la temperatura de colapso.

60

En total se prepararon y probaron en diferentes protocolos de liofilización 10 formulaciones.

2. Formulaciones

2.1. Composiciones de la formulación

Se prepararon dos formulaciones de CNS7056 que contenían solo dextrano (001/PAN/13) o una mezcla de lactosa y dextrano (002/PAN/13) como se resume en la siguiente tabla:

Nombre	Formulación
001/PAN/13	50: 440, 7056:Dextrano
002/PAN/13	50:220:220, 7056:Lactosa:Dextrano

5 2.2. Preparación de la formulación

2.2.1. Preparación de la solución

Las soluciones que contienen 12 mg/mL de CNS7056 se prepararon de acuerdo con el siguiente protocolo:

- 10 • Añadir API (sal de besilato de CNS 7056) con agitación magnética hasta un volumen final del 85 %
- Agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, protegido de la luz
- Comprobar el pH, pH nominal de 3,2 para todas las formulaciones, y ajustar a pH 3,0
- Agitar durante otros 20 minutos: sin cambios significativos en la apariencia
- Llevar al 90 % del volumen final
- 15 • Agitar durante 20 minutos adicionales
- Las formulaciones 1-2 aparecieron de color amarillo claro, ligeramente turbias.
- Comprobar el pH, todo el pH nominal de 3
- Llevar al volumen final y agitar por 20 minutos adicionales
- 20 • Sin cambios en la apariencia de la formulación 1-2, menos material no disuelto en la formulación concentrada
- Formulaciones 1-2 filtradas (PVDF de 0,22 µm)
- Agitar otros 25 minutos la formulación concentrada. Filtrar la formulación concentrada (PVDF de 0,22 µm)
- Todos los filtrados son claros, de color amarillo claro, sin partículas visibles
- Se rellenaron volúmenes de 4,2 ml con los filtrados y se liofilizaron con el protocolo descrito en 2.1.2.

25 2.2.2. Protocolo de liofilización

Las muestras se liofilizaron de acuerdo con el siguiente protocolo:

Etapa	Etapa del ciclo	Temperatura (°C)	Presión (mTorr)	Tiempo (min)
1	Carga	25	n/a	0
2	Variación	0	n/a	25
3	Variación	-45	n/a	225
4	Congelación	-45	n/a	180
5	Mantener	-45	93	0
6	Variación	-25	93	30
7	Secado primario	-25	93	4890
8	Variación	30	20	120
9	Secado secundario	30	20	480
10	Terminar	30	Viales tapados a 722000 mTorr con nitrógeno (bolsa).	
Duración total del ciclo ~ 99 horas (~ 4,1 días)				

30 2.3 Análisis de las muestras liofilizadas

El liofilizado mostró una buena apariencia y un tiempo de reconstitución rápido para los liofilizados que contienen carbohidrato:dextrano. Ambas formulaciones exhiben una pureza superior al 99,72 %.

35

Nombre	Formulación	Apariencia	Tiempo reconstitución solución salina	de en pH	7054X (%)	Pureza (%)
001/PAN/13	50: 440, 7056:Dextrano	Tapón blanquecino	1 m 50 s	3.241	0.11	99.72
002/PAN/13	50:220:220, 7056:Lactosa:Dextrano	Tapón blanquecino	35 s	3.229	0.09	99.74

2.3.1 Apariencia

Se determinó la apariencia de las muestras liofilizadas. Los resultados se enumeran en la siguiente tabla:

5

Detalles de la muestra			Apariencia
001/PAN/13	Inicial (T = 0)		Tapón blanquecino
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	Tapón blanquecino con signos de contracción
002/PAN/13	Inicial		Tapón blanquecino
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	Tapón blanquecino con signos de contracción

2.3.2 Humedad

Se determinó el contenido de humedad de las muestras liofilizadas. Los resultados se enumeran en la siguiente tabla:

10

Detalles de la muestra			Vial 1	Vial 2	Vial 3	Humedad media (% p/p)
001/PAN/13	Inicial (T = 0)		0.04	0.12	0.19	0.12
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	0.19	0.19	-	0.19
002/PAN/13	Inicial (T = 0)		0.16	0.16	0.38	0.23
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	0.36	0.38	-	0.37

2.3.3 Tiempo de reconstitución y pH de la solución reconstituida

Cada vial se reconstituyó con 10 mL de solución salina al 0,9 %. Los resultados con respecto al tiempo de reconstitución y al pH se enumeran en la siguiente tabla.

15

Detalles de la muestra			Tiempo de reconstitución (segundos)	pH
001/PAN/13	Inicial (T = 0)		110	3.24
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	153	3.21
002/PAN/13	Inicial (T = 0)		35	3.23
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	85	3.26

2.3.4 Contenido del vial

El contenido del vial para las muestras a T = 1 m 40 °C/75 % de RH se determinó después de que cada vial se reconstituyó con 10 mL de solución salina al 0,9 %. Los resultados se dan en la siguiente tabla:

20

Detalles	(mg/vial)		
	vial 1	Vial 2	Media
001/PAN/13	49.1136	49.6891	49.401
002/PAN/13	49.0496	49.2652	49.157

25

2.3.4 Impurezas

Se determinaron las impurezas para las diferentes formulaciones a T = 1 m 40 °C/75 % de RH. Los resultados se dan en las siguientes tablas:

5

001/PAN/13:

	RRT	Nombre	Inicial* ²	40°C/75%RH
			(T=0)	T= 1m
Perfil de impurezas (% área)	0.27	n.a.	N.D.	0.03
	0.42	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.51	n.a.	0.07	0.07
	0.57	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.59	7054X	0.11	0.17
	0.64	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.71	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.89	n.a.	0.10	N.D.
	0.93	n.a.	N.D.	0.10
	1.00	7056B	99.59	99.45
	1.13	n.a.	N.D.	0.03
	1.31	n.a.	<LOQ	<LOQ
	1.46	n.a.	N.D.	<LOQ
	1.73	n.a.	N.D.	<LOQ
	1.78	n.a.	<LOQ	<LOQ
1.84	n.a.	<LOQ	<LOQ	
1.91	n.a.	<LOQ	N.D.	
Impurezas totales* (% área)			0.3	0.4

*1 Suma de todas las impurezas ≥ 0,03 % por área

*2 Impurezas de las muestras posliofilizadas

Las impurezas son la media de 2 determinaciones

n.d = no detectado

002/PAN/13:

	RRT	Nombre	Inicial	40°C/75%RH
			(T=0)	T= 1m
Perfil de impurezas (% área)	0.27	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ	N.D.
	0.51	n.a.	0.07	0.07
	0.56	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.59	7054X	0.09	0.14
	0.64	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.71	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.83	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ	N.D.
	0.93	n.a.	0.10	0.10
	1.00	7056B	99.62	99.49
	1.10	n.a.	N.D.	0.03
	1.31	n.a.	<LOQ	<LOQ
	1.73	n.a.	N.D.	<LOQ
	1.78	n.a.	<LOQ	<LOQ
	1.84	n.a.	<LOQ	<LOQ
Impurezas totales* (% área)			0.3	0.3

* Suma de todas las impurezas ≥ 0,03 % por área

Las impurezas son la media de 2 determinaciones

n.d = no detectado

3. Formulaciones - Potencial de mejora del proceso con formulaciones basadas en Dextrano 40

3.1. Composiciones de la formulación

5

Se prepararon dos formulaciones de CNS7056 que contenían dextrano (007/PAN/13), o una mezcla de lactosa y dextrano 40(009/PAN/13) como se resume en la siguiente tabla:

Lote	Formulación	7056:excipiente(s) (mg)
007/PAN/13	7056:dextrano 40	50:440
009/PAN/13	7056:lactosa monohidrato:dextrano 40	50:88:352

10 3.2. Preparación de la formulación

3.2.1. Preparación de la solución

15 La disolución de CNS7056B se facilitó mediante agitación superior en condiciones ambientales de laboratorio, protegida de la luz. A continuación, se presenta un resumen de los puntos principales para la preparación de cada formulación.

007/PAN/13

- Adicionar API (<5 minutos) hasta ~ 85 % del volumen final
- Comenzar la agitación a 500 rpm y aumentar a 700 rpm en 120 minutos
- 20 • Ajustar a pH 3,0 después de 70 minutos
- Aumentar hasta ~90 % después de 120 minutos
- Ajustar a pH 2,8 después de 150 minutos
- Después de 180 minutos, verificar el pH (2,9), ajustar a pH 3,0 y llevar al volumen final

25 009/PAN/13

- Adicionar API (<5 minutos) hasta ~95 % del volumen final
- Después agitar la API (500 rpm) y aumentar inmediatamente a 700 rpm y después
- aumentar a 800 rpm por 30 minutos
- Ajustar a pH 3,0 después de 10 minutos
- 30 • Después de 75 minutos, verificar el pH (pH 3,1), ajustar a pH 3,0 y llevar al volumen final

Después de la preparación, filtrar todas las formulaciones a través de un filtro de membrana de PVDF de 0,22 µm

35 3.2.2. Protocolo de liofilización

Los filtrados se introdujeron en volúmenes de 4,2 ml en viales de vidrio de 20 mL de tipo transparente y se liofilizaron, directamente del estante, con el ciclo que se muestra en la siguiente tabla:

Etapa	Etapa del ciclo	Temperatura (°C)	Presión (mTorr)	Tiempo (min)
1	Carga	25	n/a	0
2	Variación	0	n/a	25
3	Variación	-45	n/a	225
4	Congelación	-45	n/a	180
5	Mantener	-45	350	30
6	Variación	-15	350	60
7	Secado primario	-15	350	2861
8	Variación	30	20	112
9	Secado secundario	30	20	459
10	Terminar	30	Viales tapados a 722000 mTorr con nitrógeno (puro).	
Duración total del ciclo ~ 66 horas (~ 2,8 días)				

3.3 Análisis de la muestra

5 No hubo diferencias significativas en la apariencia de los tapones liofilizados entre los lotes 007 y 009/PAN/13. Los tapones liofilizados parecían blancos/blanquecinos, homogéneos y bien formados.

Se usaron viales duplicados de cada producto para la prueba inicial T = 0, a continuación, se presenta un resumen de los resultados analíticos.

10 3.3.1 Análisis después de la reconstitución

Se añadieron 10 mL de la solución salina normal a una muestra liofilizada, el vial se agitó y se observó. Se determinaron el tiempo de reconstitución, la apariencia de la solución de reconstitución, el pH y la pureza (HPLC). Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

15

Lote	Tiempo (s) de reconstitución	Solución reconstituida			
		Apariencia	pH	7056 (% área)	7054X (% área)
007/PAN/13	91	Claro, incoloro, libre de partículas visibles	3.3	99.58	0.10
009/PAN/13	81	Claro, incoloro, libre de partículas visibles	3.2	99.60	0.08

3.3.2 Apariencia

Se determinó la apariencia de las muestras liofilizadas. Los resultados se enumeran en la siguiente tabla:

20

Detalles de la muestra			Apariencia:
007/PAN/13	Inicial (T = 0)		Tapón blanquecino
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	Tapón blanquecino con signos de contracción
	55 °C	T = 1 m	Tapón blanquecino con signos de contracción
009/PAN/13	Inicial (T = 0)		Tapón blanquecino
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	Tapón blanquecino con signos de contracción
	55 °C	T = 1 m	Tapón blanquecino con signos de contracción

3.3.3 Humedad

Se determinó el contenido de humedad de las muestras liofilizadas. Los resultados se enumeran en la siguiente tabla:

25

Detalles de la muestra			Vial 1	Vial 2	Vial 3	Humedad media (% p/p)
007/PAN/13	Inicial (T = 0)		0.00	0.00	-	0.00
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	0.14	0.12	-	0.13
	55 °C	T = 1 m	0.24	0.32	-	0.28
009/PAN/13	Inicial (T = 0)		0.00	0.00	-	0.00
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	0.20	0.21	-	0.21
	55 °C	T = 1 m	0.35	0.38	-	0.37

3.3.4 Tiempo de reconstitución y pH de la solución reconstituida

Cada vial se reconstituyó con 10 mL de solución salina al 0,9 %. Los resultados con respecto al tiempo de reconstitución y al pH se enumeran en la siguiente tabla.

30

Detalles de la muestra			Tiempo de reconstitución (segundos)	pH
007/PAN/13	Inicial (T = 0)		165*	3.25
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	79	3.21
	55 °C	T = 1 m	62	3-28
009/PAN/13	Inicial (T = 0)		95*	3.22
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	59	3.21
	55 °C	T = 1 m	50	3.21

3.3.5 Contenido del vial

5 El contenido del vial para las muestras a T = 1 m 40 °C/75 % de RH se determinó después de que cada vial se reconstituyó con 10 mL de solución salina al 0,9 %. Los resultados se dan en la siguiente tabla:

Detalles de la muestra			Vial 1	Vial 2	Media (mg/vial)	Recobrado ¹ (%)
007/PAN/13	Inicial (T = 0)		48.6048	48.5855	48.595	-
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	48.0353	47.9755	48.005	98.8
	55 °C	T = 1 m	47.9019	48.6901	48.296	99.4
009/PAN/13	Inicial (T = 0)		48.9599	48.9696	48.965	-
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	48.4752	49.4228	48.949	100.0
	55 °C	T = 1 m	49.0987	48.3462	48.722	99.5

La recuperación se calcula como un porcentaje del resultado a T = 0.

3.3.6 Impurezas

10 Se determinaron las impurezas para las diferentes formulaciones a T = 1 m 40 °C/75 % de RH. Los resultados se dan en las siguientes tablas:

007/PAN/13:

	RRT	Nombre	Inicial (T=0)	40°C/75%RH	55°C
			T=1m	T= 1m	T= 1m
Perfil de impurezas (% área)	0.36	n.a.	N.D.	N.D.	<LOQ
	0.41	n.a.	<LOQ	N.D.	N.D.
	0.46	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.51	n.a.	0.07	0.07	0.07
	0.57	n.a.	N.D.	<LOQ	<LOQ
	0.59	7054X	0.10	0.16	0.43
	0.63	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.67	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.70	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.88	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.92	n.a.	0.11	0.11	0.11
	1.00	7056B	99.58	99.54	99.23
	1.31	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1.46	ONO	N.D.	N.D.	<LOQ
	1.73	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1.77	n.a.	<LOQ	N.D.	N.D.
1.79	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
1.84	n.a.	<LOQ	N.D.	N.D.	
1.86	n.a.	N.D.	<LOQ	<LOQ	
* Impurezas totales* (% área)			0.3	0.3	0.6

* Suma de todas las impurezas ≥ 0,03 % por área

Las impurezas son la media de 2 determinaciones

n.d = no detectado

009/PAN/13:

		Inicial (T=0)	40°C/75%RH	55°C
			T= 1m	T= 1m
Perfil de impurezas (% área)	RRT	Nombre		
	0.27	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.36	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.41	n.a.	<LOQ	N.D.
	0.46	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.51	n.a.	0.07	0.07
	0.57	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.59	7054X	0.08	0.12
	0.63	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.67	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.70	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.88	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.92	n.a.	0.11	0.10
	1.00	7056B	99.60	99.57
	1.31	n.a.	<LOQ	<LOQ
	1.47	ONO	N.D.	<LOQ
	1.73	n.a.	<LOQ	N.D.
	1.75	n.a.	N.D.	<LOQ
1.77	n.a.	<LOQ	N.D.	
1.79	n.a.	<LOQ	<LOQ	
1.84	n.a.	<LOQ	N.D.	
1.86	n.a.	N.D.	<LOQ	
Impurezas totales* (% área)		0.3	0.3	0.6

* Suma de todas las impurezas ≥ 0,03 % por área
 Las impurezas son la media de 2 determinaciones
 n.d = no detectado

4. Formulaciones adicionales

5

4.1 Parámetros:

- Concentración del relleno de la base de CNS 7056 = 12 mg/mL
- Tamaño del vial = 20R (30 mm de diámetro)
- Volumen de solución de llenado 4,2 mL
- Aproximadamente 50 viales de cada producto a preparar
- Prepare, además, placebos

10

4.2 Composiciones de la formulación (equivalente a un vial)

	CNS 7056 (equivalente de base)	Excipiente total	Dextrano 40	Lactosa monohidrato	Relación aproximada de CNS7056: Lactosa monohidrato
			80	20	
012/PAN/13	50 mg	440 mg	352 mg	88 mg	1:9
011/PAN/13	50 mg	330 mg	264 mg	66 mg	1:6
010/PAN/13	50 mg	220 mg	176 mg	44 mg	1:4,5

15

Tc predicho de las formulaciones a partir de las evaluaciones térmicas = -15 °C

4.3 Parámetros

- Congelación a -30 °C @ 0,2 °C/min. Mantener.
- Secado primario -7 °C @ 700-750m Torr
- Secado secundario 30 °C

20

4.4 Criterios de prueba para el análisis de muestras liofilizadas

- Apariencia
 - Tiempo de reconstitución - adición de 10 mL de solución salina
 - Humedad
- 5
- Sustancias relacionadas
 - Estabilidad - 1 m 55 C + 1, 3 m 40 C/75 % de RH

4.4.1 Apariencia

10 Se determinó la apariencia de las muestras liofilizadas. Los resultados se enumeran en la siguiente tabla:

Detalles de la muestra		Apariencia
010/PAN/13	Inicial (T = 0)	Tapón blanquecino
011/PAN/13	Inicial (T = 0)	Tapón blanquecino con material en el vial
012/PAN/13	Inicial (T = 0)	Tapón blanquecino

4.4.2 Humedad

15 Se determinó el contenido de humedad de las muestras liofilizadas. Los resultados se enumeran en la siguiente tabla:

Detalles de la muestra		Vial 1	Vial 2	Vial 3	Humedad media (% p/p)
010/PAN/13	Inicial (T = 0)	0.08	0.02	-	0.05
011/PAN/13	Inicial (T = 0)	0.05	0.05	-	0.05
012/PAN/13	Inicial (T = 0)	0.11	0.06	-	0.09

4.4.3 Tiempo de reconstitución y pH de la solución reconstituida

20 Cada vial se reconstituyó con 10 mL de solución salina al 0,9 %. Los resultados con respecto al tiempo de reconstitución y al pH se enumeran en la siguiente tabla.

Detalles de la muestra		Tiempo de reconstitución (segundos)		pH
010/PAN/13	Inicial (T = 0)	48		3.23
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	-	-
	55 °C	T = 1 m	-	-
011/PAN/13	Inicial (T = 0)	63		3.20
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	-	-
	55 °C	T = 1 m	-	-
012/PAN/13	Inicial (T = 0)	64		3.23
	40 °C/75 % de RH	T = 1 m	-	-
	55 °C	T = 1 m	-	-

4.4.4 Contenido del vial

25 El contenido del vial para las muestras a T = 1 m 40 °C/75 % de RH se determinó después de que cada vial se reconstituyó con 10 mL de solución salina al 0,9 %. Los resultados se dan en la siguiente tabla:

Detalles de la muestra		Vial 1	Vial 2	Media (mg/vial)
010/PAN/13	Inicial (T = 0)	49.8316	49.4836	49.658
011/PAN/13	Inicial (T = 0)	49.9339	49.1202	49.527
012/PAN/13	Inicial (T = 0)	49.0690	47.6608	48.365

4.4.5 Impurezas

Se determinaron las impurezas para las diferentes formulaciones a T = 1 m 40 °C/75 % de RH. Los resultados se dan en las siguientes tablas:

010/PAN/13:

	RRT	Nombre	Inicial (T=0)
Perfil de impurezas (% área)	0.31	n.a.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ
	0.52	n.a.	0.07
	0.57	n.a.	<LOQ
	0.59	7054X	0.10
	0.65	n.a.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.72	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.93	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.57
	1.14	n.a.	0.03
	1.31	n.a.	<LOQ
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.80	n.a.	<LOQ
1.86	n.a.	<LOQ	
2.00	n.a.	<LOQ	
Impurezas totales* (% área)			0.3

* Suma de todas las impurezas ≥ 0,03 % por área
 Las impurezas son la media de 2 determinaciones
 n.d = no detectado

5

011/PAN/13:

	RRT	Nombre	Inicial (T=0)
Perfil de impurezas (% área)	0.37	n.a.	<LOQ
	0.52	n.a.	0.07
	0.59	7054X	0.10
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.93	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.56
	1.10	n.a.	0.03
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.80	n.a.	<LOQ
	1.86	n.a.	<LOQ
	2.00	n.a.	<LOQ
	Impurezas totales* (% área)		

* Suma de todas las impurezas ≥ 0,03 % por área
 Las impurezas son la media de 2 determinaciones
 n.d = no detectado

012/PAN/13:

	RRT	Nombre	Inicial (T=0)
Perfil de impurezas (% área)	0.31	n.a.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ
	0.52	n.a.	0.07
	0.59	7054X	0.08
	0.64	n.a.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.71	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.93	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.58
	1.14	n.a.	0.03
	1.31	n.a.	<LOQ
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.80	n.a.	<LOQ
	1.86	n.a.	<LOQ
Impurezas totales* (% área)			0.3

* Suma de todas las impurezas $\geq 0,03$ % por área
 Las impurezas son la media de 2 determinaciones
 n.d = no detectado

5. Formulaciones adicionales

5

5.1 Parámetros:

- Concentración del relleno de la base de CNS 7056 = 12 mg/mL
- Tamaño del vial = 20R (30 mm de diámetro)
- Volumen de solución de llenado 4,2 mL
- Aproximadamente 50 viales de cada producto a preparar
- Prepare, además, placebos

10

5.2 Composiciones de la formulación (equivalente a un vial)

	CNS 7056 (equivalente de base)	Excipiente total	Dextrano 40	Lactosa monohidrato	Relación aproximada de CNS7056: Lactosa monohidrato
			60	40	
015/PAN/13	50 mg	440 mg	264 mg	176 mg	1:9
014/PAN/13	50 mg	330 mg	198 mg	132 mg	1:6
013/PAN/13	50 mg	220 mg	132 mg	88 mg	1:4,5

15 Tc predicho de formulaciones a partir de las evaluaciones térmicas = -19 °C

5.3 Parámetros

- Congelación a -30 °C @ 0,2 °C
- Secado primario -15 °C @ 400mTorr
- Secado secundario 30 °C

20

5.4 Criterios de prueba para el análisis de muestras liofilizadas

- Apariencia
- Tiempo de reconstitución - adición de 10 mL de solución salina
- Humedad
- Sustancias relacionadas
- Estabilidad - 1 m 55 C + 1, 3 m 40 C/75 % de RH

25

5.4.1 Apariencia

Se determinó la apariencia de las muestras liofilizadas. Los resultados se enumeran en la siguiente tabla:

Detalles de la muestra		Apariencia
013/PAN/13	Inicial (T = 0)	Tapón blanquecino un poco de material en las paredes del vial
014/PAN/13	Inicial (T = 0)	Tapón blanquecino un poco de material en las paredes del vial
0152/PAN/13	Inicial (T = 0)	Tapón blanquecino un poco de material en las paredes del vial

5

5.4.2 Humedad

Se determinó el contenido de humedad de las muestras liofilizadas. Los resultados se enumeran en la siguiente tabla:

Detalles		Vial 1	Vial 2	Vial 3	Humedad media (% p/p)
013/PAN/13	Inicial (T = 0)	0.06	0.05	-	0.06
014TAN/13	Inicial (T = 0)	0.00	0.09		0.09
015/PAN/13	Inicial (T = 0)	0.09	0.00	-	0.09

10

5.4.3 Tiempo de reconstitución y pH de la solución reconstituida

Cada vial se reconstituyó con 10 mL de solución salina al 0,9 %. Los resultados con respecto al tiempo de reconstitución y al pH se enumeran en la siguiente tabla.

15

Detalles de la muestra		Tiempo de reconstitución (segundos)	pH
013/PAN/13	Inicial (T = 0)	39	3.21
014/PAN/13	Inicial (T = 0)	35	3.22
015PAN/13	Inicial (T = 0)	43	3.24

5.4.4 Contenido del vial

El contenido del vial para las muestras a T = 1 m 40 °C/75 % de RH se determinó después de que cada vial se reconstituyó con 10 mL de solución salina al 0,9 %. Los resultados se dan en la siguiente tabla:

20

Detalles de la muestra		Vial 1	Vial 2	Media (mg/vial)
013/PAN/13	Inicial (T = 0)	48.1356	48.5325	48.334
014/PAN/13	Inicial (T = 0)	49.9574	49.7535	49.855
015/PAN/13	Inicial (T = 0)	48.3542	47.9459	48.150

5.4.5 Impurezas

Se determinaron las impurezas para las diferentes formulaciones a T = 1 m 40 °C/75 % de RH. Los resultados se dan en las siguientes tablas:

25

013/PAN/13:

	RRT	Nombre	Inicial (T=0)
Perfil de impurezas (% área)	0.31	n.a.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ
	0.52	n.a.	0.07
	0.59	7054X	0.09
	0.64	n.a.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.71	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.93	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.60
	1.31	n.a.	<LOQ
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.77	n.a.	<LOQ
	1.79	n.a.	<LOQ
1.85	n.a.	<LOQ	
Impurezas totales* (% área)			0.3

* Suma de todas las impurezas $\geq 0,03$ % por área
 Las impurezas son la media de 2 determinaciones
 n.d = no detectado

014/PAN/13:

	RRT	Nombre	Inicial (T=0)
Perfil de impurezas (% área)	0.31	n.a.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ
	0.51	n.a.	0.07
	0.58	n.a.	<LOQ
	0.59	7054X	0.09
	0.64	n.a.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.71	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.92	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.61
	1.31	n.a.	<LOQ
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.79	n.a.	<LOQ
1.85	n.a.	<LOQ	
Impurezas totales* (% área)			0.3

* Suma de todas las impurezas $\geq 0,03$ % por área
 Las impurezas son la media de 2 determinaciones
 n.d = no detectado

015/PAN/13:

		Inicial (T=0)	
	RRT	Nombre :	
Perfil de impurezas (% área)	0.31	n.a.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ
	0.51	n.a.	0.07
	0.56	n.a.	<LOQ
	0.59	7054X	0.08
	0.64	n.a.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.71	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.92	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.61
	1.31	n.a.	<LOQ
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.79	n.a.	<LOQ
1.85	n.a.	<LOQ	
Impurezas totales* (% área)		0.3	

* Suma de todas las impurezas $\geq 0,03$ % por área
 Las impurezas son la media de 2 determinaciones
 n.d = no detectado

V. Análisis térmico de formulaciones de remimazolam

5 1. Propósito del estudio

Con el fin de aumentar la temperatura de liofilización, se aumentó la cantidad relativa de dextrano de la mezcla lactosa:dextrano y se determinó la temperatura crítica mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) y microscopía de liofilización (FDM), para las formulaciones 1-6 de CNS7056B como se muestra en la siguiente tabla.

10

Formulación	T _g ' por DSC (°C)	T _g por FDM (°C)
001	-13	-11
002	-23	-21
003	-28	-27
004	-24	-20
005	-29	-28
006	-29	-27

Las temperaturas críticas se representaron gráficamente con respecto al dextrano, en relación con el contenido de soluto de la formulación total y se muestran en la Figura. 52.

15 A partir de las ecuaciones lineales (Figura 52), para una temperatura crítica dada, puede calcularse el contenido teórico de dextrano de una formulación de CNS7056B. Como se muestra en la siguiente tabla, hubo una buena correlación entre los datos generados para las formulaciones que contienen lactosa.

Tc objetivo (°C)	2 ^{do} excipiente	Técnica	Dextrano teórico (%)
-20	Lactosa	DSC	48.8
		FDM	56.8
	media de DSC		49
	media de FDM		58

Tc objetivo (°C)	2 ^{do} excipiente	Técnica	Dextrano teórico (%)
-17.5	Lactosa	DSC	60.3
		FDM	69.1
	media de DSC		60
	media de FDM		70
-15	Lactosa	DSC	71.9
		FDM	81.3
	media de DSC		71
	media de FDM		82

5 En la Figura 53 se muestra una presentación alternativa de los datos, que expresa la temperatura de colapso en relación con la relación de dextrano:lactosa en cada formulación. La formulación de sedación de la fase I/II se usó para representar una formulación que no contiene dextrano (cero en la abscisa). El inicio de la temperatura de colapso para esta formulación se reportó como -31 °C.

Similarmente, la ecuación lineal de la Figura 53 puede usarse para calcular la composición dextrano:lactosa teórica de las formulaciones de CNS7056B para temperaturas de colapso dadas como se muestra en la siguiente tabla:

Tc objetivo (°C)	Composición de excipientes teórica (%)		Ejemplo de formulación API:lactosa:dextrano (mg/vial)
	Lactosa	Dextrano	
-20	45.4	54.6	50:200:240
-17.5	32.8	67.2	50:145:295
-15	20.2	79.8	50:90:350

10

Legendas de las figuras

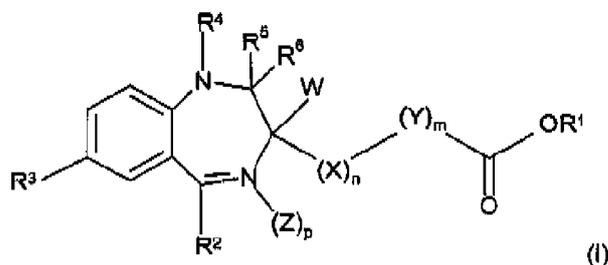
- Fig. 1: Excipientes
- Fig. 2: Formulaciones activas
- 15 Fig. 3: Formulaciones placebo
- Fig. 4: Formulación del degradante de hidrólisis de remimazolam (REM) dada en % después del almacenamiento durante 13 semanas a 25 °C/60 % de humedad relativa (RH) o 40 °C/75 % de RH.
- Fig. 5A-D: Las coordenadas cristalográficas y otros datos relevantes tabulados en la forma de un archivo SHELX para el compuesto de fórmula (I) Forma 1 de besilato del documento núm. WO2008/007071 A1
- 20 Fig. 6A-C: Las coordenadas cristalográficas y otros datos relevantes tabulados en la forma de un archivo SHELX para el compuesto de fórmula (I) Forma 2 de besilato del documento núm. WO2008/007071 A1.
- Fig. 7A-B: Las longitudes de enlace para el compuesto de fórmula (I) Forma 1 de besilato del documento núm. WO2008/007071 A1
- 25 Fig. 8A-C: Los ángulos de enlace para el compuesto de fórmula (I) Forma 1 de besilato del documento núm. WO2008/007071 A1
- Fig. 9: Las longitudes de enlace para el compuesto de fórmula (I) Forma 2 de besilato del documento núm. WO2008/007071 A1
- Fig. 10: Los ángulos de enlace para el compuesto de fórmula (I) Forma 2 de besilato del documento núm. WO2008/007071 A1
- 30 Fig. 11: Datos de estabilidad para el lote A01P310
- Fig. 12: Datos de estabilidad para el lote A01P310, continuación
- Fig. 13: Datos de estabilidad acelerada para el lote A01P310
- Fig. 14: Datos de estabilidad acelerada para el lote A01P310, continuación
- Fig. 15: Datos de estabilidad a largo plazo para el lote P310-01
- 35 Fig. 16: Datos de estabilidad a largo plazo para el lote P310-01, continuación
- Fig. 17: Datos de estabilidad acelerada para el lote P310-01
- Fig. 18: Datos de estabilidad acelerada para el lote P310-01, continuación
- Fig. 19: Datos de estabilidad a largo plazo para el lote 026CNS27
- Fig. 20: Datos de estabilidad a largo plazo para el lote 026CNS27, continuación
- 40 Fig. 21: Datos de estabilidad acelerada para el lote 026CNS27
- Fig. 22: Datos de estabilidad acelerada para el lote 026CNS27, continuación

- Fig. 23: Datos de estabilidad a largo plazo para el lote G384
 Fig. 24: Datos de estabilidad a largo plazo para el lote G384, continuación
 Fig. 25: Datos de estabilidad acelerada para el lote G384
 Fig. 26: Datos de estabilidad acelerada para el lote G384, continuación
 5 Fig. 27: Datos de estabilidad a largo plazo para el lote P02308
 Fig. 28: Datos de estabilidad a largo plazo para el lote P02308, continuación
 Fig. 29: Datos de estabilidad acelerada para el lote P02308
 Fig. 30: Datos de estabilidad acelerada para el lote P02308, continuación
 Fig. 31: Datos de estabilidad a largo plazo para el lote 25CNS27
 10 Fig. 32: Datos de estabilidad a largo plazo para el lote 25CNS27, continuación
 Fig. 33: Datos de estabilidad a largo plazo para el lote 25CNS27, continuación
 Fig. 34: Datos de estabilidad acelerada para el lote 25CNS27
 Fig. 35: Datos de estabilidad acelerada para el lote 25CNS27, continuación
 Fig. 36: Datos de estabilidad acelerada para el lote 25CNS27, continuación
 15 Fig. 37: Datos de estabilidad a largo plazo (T = 36 M) para el lote P02308
 Fig. 38: Datos de estabilidad a largo plazo (T = 36 M) para el lote P02308, continuación
 Fig. 39: Espectros Raman de cada componente en una formulación liofilizada: cada intervalo de rectángulo muestra pico (s) distintivo de CNS7056B (L) cristalino y liofilizado y lactosa liofilizada (R).
 Fig. 40: Espectros Raman de cada componente en una formulación liofilizada de CNS7056B en lactosa: CNS7056B cristalino (arriba), CNS7056B liofilizado (amorfo) (medio) y lactosa liofilizada (amorfa) (abajo).
 20 Fig. 41: Los espectros Raman representativos del CNS7056B cristalino (parte superior 3) seleccionados dentro del área de mapeo Raman de la formulación liofilizada y del CNS7056B cristalino puro (Forma I) (parte inferior) como referencia.
 Fig. 42: Tabla que resume los resultados del estudio de estabilidad de los lotes 12PM529-8-1, 12PM529-8-2, 12PM529-9-1 y PM0232/12 en el punto de tiempo inicial t = 0
 25 Fig. 43: Tabla que resume los resultados del estudio de estabilidad de 12PM529-8-2, 12PM529-9-1 y PM0232/12 en el punto de tiempo t = 4 semanas
 Fig. 44: Tabla que resume los resultados del estudio de estabilidad de los lotes 12PM529-8-1, 12PM529-8-2, 12PM529-9-1 y PM0232/12 en el punto de tiempo t = 13 semanas
 Fig. 45 Tabla que resume los resultados para el estudio de estabilidad del lote L10R5
 30 Fig. 46 Tabla que resume los resultados para el estudio de estabilidad del lote L10R10
 Fig. 47 Tabla que resume los resultados para el estudio de estabilidad del lote L10R5S87
 Fig. 48 Tabla que resume los resultados para el estudio de estabilidad del lote L20R5
 Fig. 49 Tabla que resume los resultados para el estudio de estabilidad de los lotes L4M110R5 y L4M110R10
 Fig. 50 Tabla que resume los resultados para el estudio de estabilidad del lote L2M110R5
 35 Fig. 51 Tabla que resume los resultados para el estudio de estabilidad del lote L2M110R10
 Fig. 52 Temperatura crítica en función del contenido de dextrano para las formulaciones CNS7057B:lactosa:dextrano
 Fig. 53 Temperatura de colapso relativa a la relación de dextrano:lactosa para las formulaciones de CNS7056B

40

Reivindicaciones

1. Una composición liofilizada o secada por pulverización que comprende al menos una benzodiazepina de acuerdo con la fórmula (I)



con

W es H;

X es CH₂; n es 1;

Y es CH₂; m es 1;

Z es O;

R¹ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ o CH₂CH(CH₃)₂;

R² es 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo o 2-piridilo;

R³ es Cl o Br;

R⁴, R⁵ y R⁸ forman el grupo -CR⁸=U-V= en donde R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₃, U es N o CR⁹ en donde R⁹ es H, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₄, V es N o CH y p es cero

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde la composición comprende al menos un excipiente higroscópico farmacéuticamente aceptable, en donde el excipiente higroscópico es un carbohidrato seleccionado del grupo que consiste en disacáridos y dextrano y opcionalmente la composición es al menos en parte amorfa.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la benzodiazepina de acuerdo con la fórmula (I) es metil 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]prapanoato (remimazolam).
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de la benzodiazepina se formula en forma catiónica y el contraión es benceno sulfonato (besilato).
4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, en donde el dextrano posee un peso molecular de menos de 150 kD.
5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, en donde el disacárido se selecciona del grupo que consiste en lactosa, maltosa, sacarosa y trehalosa.
6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, en donde la composición comprende una mezcla de un primer excipiente higroscópico y un segundo excipiente higroscópico.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la composición comprende una mezcla de un disacárido y dextrano, preferentemente, una mezcla de lactosa y dextrano.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la relación de % en peso entre la lactosa y el dextrano es de 1:1,0 a 1:10, preferentemente, de 1:1,2 a 1:5, y con mayor preferencia es de 1:1,5 o 1:4.
9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, en donde la relación de % en peso entre la cantidad total de excipientes higroscópicos y la cantidad total de benzodiazepinas o sales de estas, calculada para la base, en la composición es de 20:1 a 1:1, preferentemente, de 12:1 a 3:1, con la máxima preferencia de 9: 1 a 3:1.
10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, que es una formulación farmacéutica.
11. Uso de una mezcla de al menos un disacárido y al menos un dextrano para preparar una composición farmacéutica liofilizada o secada por pulverización que comprende una benzodiazepina con un resto de éster de

ácido carboxílico según se refiere en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en particular remimazolam.

- 5 12. Método de preparación de una composición farmacéutica que comprende las etapas de
- a) proporcionar una solución que comprende una benzodiazepina según se refiere en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en particular remimazolam;
 - b) añadir al menos un excipiente higroscópico, que es un carbohidrato seleccionado del grupo que consiste en disacáridos y dextrano o una mezcla de estos con al menos otro excipiente higroscópico;
 - c) secar la solución de la etapa b) mediante liofilización o secado por pulverización.
- 10

Fig. 1

Material	Suministrador
Lactosa monohidrato PhEur	DMV-Frontera Excipients
Manitol PhEur	S. Black Ltd
Trehalosa	Sigma-Aldrich
Sacarosa PhEur	Fisher Scientific Ltd
Maltosa monohidrato PhEur	S. Black Ltd
Dextrano 70kD	Sigma-Aldrich
Povidona K17	IMCD Ltd
Glicina	Fisher Scientific Ltd
Ácido clorhídrico SG 1.18	BDH Ltd
2M Hidróxido de sodio	Fisher Scientific Ltd
Agua para inyección	Baxter Healthcare

Fig. 2

Núm. de formulación	Formulación	REM mg/vial	excipiente 1 mg/vial	excipiente 2 mg/vial
01	REM solo	16.32	--	--
02	REM/lactosa (1:9)	8.16	73.44	--
03	REM/lactosa (1:4.5)	8.16	36.72	--
04	REM/lactosa (1:1)	8.16	8.16	--
05	REM/manitol (1:9)	8.16	73.44	--
06	REM/trehalosa (1:9)	8.16	73.44	--
07	REM/sacarosa (1:9)	8.16	73.44	--
08	REM/maltosa (1:9)	8.16	73.44	--
09	REM/dextrano 1:9)	8.16	73.44	--
10	REM/lactosa/manitol (1:4.5:4.5)	8.16	36.72	36.72
11	REM/povidona (1:9)	8.16	73.44	--
12	REM/glicina (1:9)	8.16	73.44	--

Fig. 3

Núm. de formulación	Formulación	excipiente 1 mg/vial	excipiente 2 mg/vial
02P	lactosa	73.44	--
05P	manitol	73.44	--
06P	trehalosa	73.44	--
07P	sacarosa	73.44	--
08P	maltosa	73.44	--
09P	dextrano	73.44	--
10P	lactosa/manitol	36.72	36.72
11P	povidona	73.44	--
12P	glicina	73.44	--

Fig. 4

Núm. de formulación	Formulación	25°C/60%RH	40°C/75%RH
01	REM solo	1.06	8.56
02	REM/lactosa (1:9)	0.13	0.45
03	REM/lactosa (1:4.5)	0.20	0.90
04	REM/lactosa (1:1)	0.56	3.54
05	REM/manitol (1:9)	1.62	8.23
06	REM/trehalosa (1:9)	0.14	0.51
07	REM/sacarosa (1:9)	0.10	0.22
08	REM/maltosa (1:9)	0.14	0.45
09	REM/dextrano (1:9)	0.16	0.57
10	REM/lactosa/manitol (1:4.5:4.5)	0.19	0.89
11	REM/povidona (1:9)	0.53	2.99
12	REM/glicina (1:9)	1.30	1.54

Fig. 5A

```

TITL 12161316   Compuesto CNS7056 Forma 1
CELL 0.71073 7.687 29.261 12.376 90.000 97.788 90.000
ZERR 2 0.0001 0.0005 0.0003 0.0000 0.0008 0.0000
LATT -1
SYMM -X,Y+0.500,-Z
SFAC C 2.3100 20.8439 1.0200 10.2075 1.5886 0.5687 0.8650 =
      51.6512 0.2156 0.0033 0.0016 1.15 0.7700 12.0110
SFAC H 0.4930 10.5109 0.3229 26.1257 0.1402 3.1424 0.0408 =
      57.7998 0.0030 0.0000 0.0000 0.06 0.3200 1.0079
SFAC O 3.0485 13.2771 2.2868 5.7011 1.5463 0.3239 0.8670 =
      32.9089 0.2508 0.0106 0.0060 3.25 0.7700 15.9994
SFAC BR 17.1789 2.1723 5.2358 16.5796 5.6377 0.2609 3.9851 =
      41.4328 2.9557 -0.2901 2.4595 1000.00 1.1000 79.9040
SFAC N 12.2126 0.0057 3.1322 9.8933 2.0125 28.9975 1.1663 =
      0.5826 -11.5290 0.0061 0.0033 1.96 0.7700 14.0067
SFAC S 6.9053 1.4679 5.2034 22.2151 1.4379 0.2536 1.5863 =
      56.1720 0.8669 0.1246 0.1234 53.20 1.1100 32.0660
UNIT 108. 100. 20. 4. 16. 4.

S80 6 0.23964 0.43139 0.09908 11.00000 0.04634 0.03299 =
      0.04052 0.00002 0.01880 -0.00340
O81 3 0.16028 0.39374 0.15143 11.00000 0.06864 0.04111 =
      0.05255 -0.00210 0.02801 0.00002
O82 3 0.14598 0.47435 0.11207 11.00000 0.08099 0.03603 =
      0.04614 0.00545 0.03373 -0.00236
O83 3 0.42589 0.43401 0.12925 11.00000 0.05754 0.08564 =
      0.05198 -0.01536 0.01792 -0.00644
C84 1 0.20581 0.41866 -0.04324 11.00000 0.05949 0.04444 =
      0.02903 0.00359 0.01728 0.00704
C85 1 0.03624 0.41100 -0.09142 11.00000 0.06649 0.10092 =
      0.05586 0.01088 0.01751 0.00507
C86 1 0.00323 0.39810 -0.20187 11.00000 0.08670 0.14765 =
      0.05902 -0.02096 -0.03160 -0.00004
C87 1 0.14311 0.39209 -0.25693 11.00000 0.07916 0.11651 =
      0.06238 -0.01696 0.00195 0.02481
C88 1 0.30473 0.39806 -0.20987 11.00000 0.09246 0.09710 =
      0.04155 0.00157 0.01795 0.02685
C89 1 0.33456 0.41126 -0.10133 11.00000 0.05999 0.09817 =
      0.07178 -0.01451 0.00886 0.02173
S90 6 0.68868 0.81145 0.51625 11.00000 0.04072 0.02869 =
      0.05437 0.00158 0.00214 0.00223
O91 3 0.79129 0.77464 0.57315 11.00000 0.08025 0.03751 =
      0.04867 -0.00213 -0.00954 0.01626
O92 3 0.52601 0.81933 0.56122 11.00000 0.04778 0.05360 =
      0.06934 -0.00642 0.01702 0.00039
O93 3 0.78935 0.85213 0.50763 11.00000 0.07515 0.04369 =
      0.05025 -0.01354 0.01764 -0.01547
C94 1 0.62446 0.78970 0.38130 11.00000 0.04232 0.04028 =
      0.05049 0.00898 0.00929 0.00525
C95 1 0.74659 0.76959 0.32396 11.00000 0.06194 0.06998 =
      0.03238 0.00341 -0.00103 0.00990
C96 1 0.69911 0.75023 0.22476 11.00000 0.12417 0.10337 =
      0.03441 0.01537 0.02421 0.03314
C97 1 0.51941 0.75295 0.17732 11.00000 0.11897 0.11939 =
      0.02308 -0.01324 -0.00963 -0.00586
C98 1 0.40301 0.77268 0.23169 11.00000 0.06106 0.10242 =
      0.05463 0.00570 -0.01263 -0.00283
C99 1 0.45446 0.79193 0.33547 11.00000 0.05307 0.07089 =
      0.04982 0.00728 -0.00426 -0.01944
BR1 4 0.06011 0.52462 0.55140 11.00000 0.04153 0.05204 =
      0.07369 -0.00524 0.02434 0.00670
C2 1 0.25757 0.50395 0.49005 11.00000 0.02832 0.04536 =
      0.03350 -0.00752 0.01511 0.00763
C3 1 0.28921 0.45781 0.47911 11.00000 0.03135 0.03107 =
      0.04579 0.00145 0.00221 -0.00479

```

Figura 5B

C4	1	0.42954	0.44393	0.43174	11.00000	0.03767	0.03461 =
		0.02980	-0.00320	-0.00151	-0.00125		
C5	1	0.54674	0.47556	0.39943	11.00000	0.03535	0.02939 =
		0.03479	-0.00390	0.00647	0.00183		
C6	1	0.51907	0.52242	0.41134	11.00000	0.04226	0.03479 =
		0.04333	-0.00172	0.00236	0.00188		
C7	1	0.37213	0.53602	0.45794	11.00000	0.03598	0.02793 =
		0.04586	-0.00044	0.01652	0.00336		
C8	1	0.64321	0.55824	0.38118	11.00000	0.03964	0.02453 =
		0.02719	0.00516	0.00457	0.00373		
C9	1	0.68998	0.59645	0.46059	11.00000	0.03743	0.03694 =
		0.04454	-0.00375	0.01588	0.00649		
N10	5	0.69097	0.58514	0.56581	11.00000	0.06070	0.03116 =
		0.04918	-0.00640	0.02020	-0.00054		
C11	1	0.74090	0.61847	0.63822	11.00000	0.06804	0.05787 =
		0.04752	-0.00600	0.01695	-0.00669		
C12	1	0.78515	0.66221	0.61053	11.00000	0.05480	0.04458 =
		0.05526	-0.02125	0.01554	-0.00787		
C13	1	0.77550	0.67229	0.50132	11.00000	0.04463	0.03102 =
		0.05452	0.00407	0.01432	-0.00038		
C14	1	0.73186	0.63955	0.42553	11.00000	0.04272	0.03021 =
		0.04282	-0.00243	0.01499	0.00270		
N15	5	0.71451	0.55972	0.29408	11.00000	0.04979	0.02502 =
		0.03692	0.00975	0.01748	0.00775		
C16	1	0.67500	0.52204	0.21324	11.00000	0.04463	0.02346 =
		0.04948	-0.00464	0.01738	0.00561		
C17	1	0.75857	0.47996	0.26673	11.00000	0.04549	0.02673 =
		0.01954	-0.00693	0.00506	-0.00121		
N18	5	0.70009	0.45973	0.35317	11.00000	0.03293	0.02806 =
		0.02597	-0.00088	0.00321	0.00207		
C19	1	0.81334	0.42409	0.39181	11.00000	0.03678	0.02848 =
		0.03351	-0.00426	0.00385	0.00488		
C20	1	0.93968	0.42402	0.32661	11.00000	0.03371	0.02802 =
		0.03711	0.00202	0.00106	0.00680		
N21	5	0.90585	0.45925	0.25315	11.00000	0.04775	0.03416 =
		0.02231	-0.01051	0.01052	-0.00308		
C22	1	0.79597	0.39511	0.48941	11.00000	0.03997	0.03711 =
		0.04548	0.01039	0.00508	0.00197		
C23	1	0.74788	0.53407	0.10940	11.00000	0.05650	0.04712 =
		0.03514	0.00836	0.00449	0.00605		
C24	1	0.68780	0.50047	0.01647	11.00000	0.08242	0.04077 =
		0.03001	-0.00046	0.01385	0.00523		
C25	1	0.71419	0.51690	-0.09234	11.00000	0.06429	0.06543 =
		0.03392	0.00018	0.00559	-0.00499		
O26	3	0.76261	0.55440	-0.11450	11.00000	0.12347	0.08282 =
		0.04188	0.01501	0.01658	-0.04001		
O27	3	0.65910	0.48459	-0.16756	11.00000	0.10340	0.06919 =
		0.03191	0.00253	0.01824	-0.00449		
C28	1	0.66642	0.49760	-0.27953	11.00000	0.19131	0.12699 =
		0.01390	-0.01417	0.02134	-0.05279		
BR51	4	1.06737	0.71057	0.98743	11.00000	0.03812	0.08781 =
		0.06774	0.00566	-0.00531	0.00447		
C52	1	0.84276	0.73306	0.93243	11.00000	0.03132	0.05952 =
		0.03819	0.00358	0.00226	-0.00263		
C53	1	0.81293	0.77906	0.93249	11.00000	0.04627	0.06820 =
		0.03723	-0.00581	0.00481	-0.00474		
C54	1	0.65043	0.79579	0.88269	11.00000	0.04551	0.03939 =
		0.04858	-0.00084	0.00376	-0.01071		
C55	1	0.51946	0.76552	0.84226	11.00000	0.04294	0.03573 =
		0.03413	0.00062	0.00952	-0.00208		
C56	1	0.54512	0.71765	0.84581	11.00000	0.02688	0.03659 =
		0.04586	-0.00025	0.00561	0.00047		
C57	1	0.71139	0.70186	0.88914	11.00000	0.03105	0.04840 =
		0.04447	-0.00668	-0.00429	0.00504		
C58	1	0.40956	0.68443	0.79765	11.00000	0.03348	0.02893 =
		0.04334	0.00070	0.00351	0.00421		

Figura 5C

C59	1	0.38048	0.64253	0.86694	11.00000	0.03165	0.03488 =
		0.04951	0.00002	0.00425	0.00528		
N60	5	0.42879	0.64650	0.97247	11.00000	0.03542	0.05694 =
		0.03178	0.00872	0.00154	0.00467		
C61	1	0.38962	0.61026	1.03529	11.00000	0.04457	0.06338 =
		0.05765	0.01416	0.00707	0.00171		
C62	1	0.30187	0.57202	0.98967	11.00000	0.06548	0.04957 =
		0.11303	0.03456	0.03582	0.00696		
C63	1	0.25733	0.56863	0.88018	11.00000	0.07395	0.04664 =
		0.09803	0.00115	0.01240	-0.01007		
C64	1	0.29561	0.60475	0.81590	11.00000	0.08355	0.04152 =
		0.05459	-0.00010	0.00128	-0.02308		
N65	5	0.31344	0.68797	0.70771	11.00000	0.03846	0.03072 =
		0.04952	-0.00160	0.00032	0.00597		
C66	1	0.33129	0.72953	0.64125	11.00000	0.03574	0.02676 =
		0.05519	0.00406	0.00580	0.00330		
C67	1	0.26347	0.76733	0.70231	11.00000	0.03803	0.03316 =
		0.04166	0.01528	0.00868	0.00029		
N68	5	0.35122	0.78274	0.79764	11.00000	0.03387	0.03259 =
		0.05055	0.00549	0.00427	0.00218		
C69	1	0.24763	0.81583	0.84108	11.00000	0.05345	0.03305 =
		0.04570	0.00005	0.02067	-0.00546		
C70	1	0.09873	0.81841	0.77077	11.00000	0.04465	0.03799 =
		0.06107	0.00794	0.01464	0.00936		
N71	5	0.10819	0.78841	0.68720	11.00000	0.03892	0.03266 =
		0.05306	0.00974	0.01063	0.00803		
C72	1	0.30218	0.84064	0.94469	11.00000	0.08091	0.04934 =
		0.08052	-0.01505	0.02392	-0.00661		
C73	1	0.22541	0.72388	0.52948	11.00000	0.04039	0.05583 =
		0.03295	0.00047	0.00724	-0.00165		
C74	1	0.30154	0.68566	0.46508	11.00000	0.05896	0.05343 =
		0.05504	-0.00576	0.00667	0.02016		
C75	1	0.18003	0.67204	0.36587	11.00000	0.05296	0.05447 =
		0.04241	0.00546	0.01355	0.00171		
O76	3	0.06782	0.69497	0.31818	11.00000	0.05552	0.07543 =
		0.05719	-0.00702	-0.00194	0.02108		
O77	3	0.22119	0.62976	0.33149	11.00000	0.08466	0.04267 =
		0.04376	-0.00714	0.00726	0.00488		
C78	1	0.10717	0.61220	0.23887	11.00000	0.06302	0.09312 =
		0.07465	-0.02449	0.02418	-0.00980		
H611	2	10.42342	10.61111	11.10933	11.00000	0.06582	
H621	2	10.27371	10.54835	11.03412	11.00000	0.09086	
H631	2	10.20282	10.54235	10.84949	11.00000	0.08585	
H641	2	10.26600	10.60396	10.74163	11.00000	0.07058	
H661	2	10.45616	10.73494	10.63683	11.00000	0.04658	
H701	2	10.00528	10.83765	10.77749	11.00000	0.05724	
H721	2	10.20390	10.85662	10.96784	11.00000	0.10482	
H722	2	10.39143	10.86250	10.93477	11.00000	0.10500	
H723	2	10.34863	10.81975	11.00178	11.00000	0.10479	
H731	2	10.22647	10.75279	10.49048	11.00000	0.05050	
H732	2	10.10462	10.71635	10.53573	11.00000	0.05107	
H741	2	10.41143	10.69632	10.44327	11.00000	0.06599	
H742	2	10.32279	10.65905	10.51273	11.00000	0.06616	
H571	2	10.73613	10.67093	10.88928	11.00000	0.04893	
H531	2	10.89874	10.79871	10.96543	11.00000	0.05990	
H541	2	10.63029	10.82681	10.87790	11.00000	0.05285	
H161	2	10.54702	10.51731	10.19609	11.00000	0.04687	
H201	2	11.03302	10.40374	10.33036	11.00000	0.03977	
H221	2	10.90306	10.37871	10.51025	11.00000	0.06107	
H222	2	10.77354	10.41394	10.54853	11.00000	0.06102	
H223	2	10.70245	10.37370	10.47387	11.00000	0.06087	
H231	2	10.71028	10.56434	10.08666	11.00000	0.05487	
H232	2	10.87494	10.53365	10.12431	11.00000	0.05471	
H241	2	10.56546	10.49241	10.01723	11.00000	0.06095	
H242	2	10.75795	10.47323	10.02815	11.00000	0.06099	
H111	2	10.74728	10.61186	10.71244	11.00000	0.06882	
H121	2	10.81997	10.68398	10.66349	11.00000	0.06182	

Figura 5D

H131	2	10.79812	10.70154	10.48020	11.00000	0.05215
H141	2	10.72939	10.64544	10.35226	11.00000	0.04595
H71	2	10.35042	10.56684	10.46668	11.00000	0.04408
H31	2	10.21444	10.43638	10.50355	11.00000	0.04223
H41	2	10.44931	10.41280	10.42055	11.00000	0.04056
H891	2	10.44977	10.41481	9.93226	11.00000	0.09285
H881	2	10.39917	10.39332	9.75106	11.00000	0.09266
H871	2	10.12372	10.38356	9.66972	11.00000	0.10194
H861	2	9.88808	10.39388	9.76390	11.00000	0.11607
H851	2	9.94416	10.41466	9.94909	11.00000	0.08904
H951	2	10.86472	10.76918	10.35546	11.00000	0.06580
H961	2	10.78321	10.73544	10.18942	11.00000	0.10497
H971	2	10.48493	10.74055	10.10914	11.00000	0.10604
H981	2	10.28646	10.77378	10.20054	11.00000	0.08719
H991	2	10.37377	10.80653	10.37249	11.00000	0.07037
H781	2	10.14480	10.58182	10.22240	11.00000	0.11588
H782	2	10.11102	10.63197	10.17669	11.00000	0.11581
H783	2	9.98883	10.61082	10.25546	11.00000	0.11600
H711	2	10.01359	10.78308	10.62464	11.00000	0.05205
H211	2	10.98261	10.46785	10.19729	11.00000	0.04161
H281	2	10.62358	10.47180	9.67092	11.00000	0.11566
H282	2	10.59036	10.52501	9.70225	11.00000	0.11566
H283	2	10.79029	10.50514	9.71088	11.00000	0.11566

Fig. 6A

```

TITL 1142055  Compuesto CNS7056 Forma 2
CELL 0.71073 8.921 11.154 25.834 90.000 90.000 90.000
ZERR 4 0.0001 0.0002 0.0004 0.0000 0.0000 0.0000
LATT -1
SYMM X+0.500,-Y+0.500,-Z
SYMM -X,Y+0.500,-Z+0.500
SYMM -X+0.500,-Y,Z+0.500
SFAC C 2.3100 20.8439 1.0200 10.2075 1.5886 0.5687 0.8650 =
      51.6512 0.2156 0.0033 0.0016 1.15 0.7700 12.0110
SFAC H 0.4930 10.5109 0.3229 26.1257 0.1402 3.1424 0.0408 =
      57.7998 0.0030 0.0000 0.0000 0.06 0.3200 1.0079
SFAC BR 17.1789 2.1723 5.2358 16.5796 5.6377 0.2609 3.9851 =
      41.4328 2.9557 -0.2901 2.4595 1000.00 1.1000 79.9040
SFAC N 12.2126 0.0057 3.1322 9.8933 2.0125 28.9975 1.1663 =
      0.5826 -11.5290 0.0061 0.0033 1.96 0.7700 14.0067
SFAC O 3.0485 13.2771 2.2868 5.7011 1.5463 0.3239 0.8670 =
      32.9089 0.2508 0.0106 0.0060 3.25 0.7700 15.9994
SFAC S 6.9053 1.4679 5.2034 22.2151 1.4379 0.2536 1.5863 =
      56.1720 0.8669 0.1246 0.1234 53.20 1.1100 32.0660
UNIT 108. 100. 4. 16. 20. 4.

BR1 3 -0.04819 -0.10880 -0.27710 11.00000 0.07032 0.03277 =
      0.03090 0.00144 -0.01238 -0.02224
C2 1 -0.15018 -0.21830 -0.32054 11.00000 0.02777 0.02177 =
      0.02345 -0.00009 -0.00209 -0.00471
C3 1 -0.17401 -0.18875 -0.37205 11.00000 0.02963 0.01861 =
      0.02702 0.00623 0.00188 -0.00107
C4 1 -0.24491 -0.26965 -0.40362 11.00000 0.02825 0.02442 =
      0.01718 0.00327 0.00106 -0.00145
C5 1 -0.29275 -0.37943 -0.38401 11.00000 0.02223 0.01822 =
      0.01875 -0.00067 0.00141 0.00066
C6 1 -0.27139 -0.40894 -0.33163 11.00000 0.02028 0.01967 =
      0.01926 0.00182 0.00105 -0.00153
C7 1 -0.20042 -0.32532 -0.29979 11.00000 0.02809 0.02763 =
      0.01685 0.00206 0.00190 -0.00055
C8 1 -0.32197 -0.52600 -0.30927 11.00000 0.01670 0.02233 =
      0.01945 0.00135 -0.00476 -0.00144
C9 1 -0.39853 -0.52353 -0.25770 11.00000 0.01623 0.02317 =
      0.01584 0.00259 -0.00384 -0.00281
N10 4 -0.46099 -0.41943 -0.24363 11.00000 0.02251 0.02613 =
      0.02353 -0.00189 0.00408 0.00155
C11 1 -0.52777 -0.41652 -0.19697 11.00000 0.02617 0.03441 =
      0.02357 -0.00451 0.00365 0.00346
C12 1 -0.53610 -0.51390 -0.16425 11.00000 0.02740 0.04329 =
      0.02040 -0.00335 0.00652 -0.00779
C13 1 -0.47518 -0.62062 -0.17997 11.00000 0.03584 0.03200 =
      0.02405 0.00767 0.00645 -0.00687
C14 1 -0.40334 -0.62685 -0.22730 11.00000 0.02879 0.02223 =
      0.02565 0.00090 0.00272 -0.00057
N15 4 -0.30040 -0.62781 -0.33049 11.00000 0.02151 0.02416 =
      0.01713 0.00287 -0.00002 0.00182
C16 1 -0.21928 -0.62991 -0.38036 11.00000 0.02330 0.02286 =
      0.01602 0.00057 0.00417 0.00450

```

Figura 6B

C17	1	-0.32510	-0.57975	-0.41920	11.00000	0.02824	0.02308 =
		0.01704	-0.00121	0.00336	-0.00285		
N18	4	-0.36294	-0.46298	-0.41818	11.00000	0.02482	0.02037 =
		0.01483	0.00150	-0.00070	0.00079		
C19	1	-0.46920	-0.44117	-0.45641	11.00000	0.03022	0.02725 =
		0.01634	0.00325	0.00039	-0.00224		
C20	1	-0.49445	-0.54753	-0.47911	11.00000	0.03071	0.03401 =
		0.01669	0.00110	-0.00174	-0.00215		
N21	4	-0.40440	-0.63226	-0.45591	11.00000	0.03619	0.02354 =
		0.02146	-0.00463	0.00147	-0.00154		
C22	1	-0.54310	-0.32298	-0.46595	11.00000	0.03636	0.03429 =
		0.03074	0.00778	-0.00982	-0.00011		
C23	1	-0.15995	-0.75547	-0.39193	11.00000	0.03430	0.02640 =
		0.01793	-0.00359	0.00177	0.00554		
C24	1	-0.06166	-0.79435	-0.34621	11.00000	0.04707	0.03881 =
		0.02350	0.00041	0.00034	0.01530		
C25	1	0.06625	-0.87542	-0.35603	11.00000	0.03182	0.02650 =
		0.01948	0.00340	-0.00125	-0.00016		
O26	5	0.17233	-0.88334	-0.32760	11.00000	0.03778	0.06570 =
		0.03313	-0.01160	-0.01173	0.00417		
O27	5	0.05245	-0.94265	-0.39885	11.00000	0.03130	0.03874 =
		0.02467	-0.00799	-0.00330	0.01418		
C28	1	0.17574	-1.02443	-0.40865	11.00000	0.05622	0.08123 =
		0.03697	-0.01153	-0.00496	0.04396		
S80	6	-0.94275	-0.52899	-0.49624	11.00000	0.03340	0.02679 =
		0.02442	0.00000	0.00210	-0.00075		
O81	5	-0.83867	-0.47114	-0.53020	11.00000	0.05118	0.08336 =
		0.03575	0.02297	-0.00622	-0.02476		
O82	5	-1.08156	-0.46260	-0.49186	11.00000	0.04015	0.07788 =
		0.05503	-0.01022	-0.00539	0.01721		
O83	5	-0.97025	-0.65272	-0.50726	11.00000	0.13945	0.03230 =
		0.06071	-0.01467	0.01447	-0.00725		
C84	1	-0.86288	-0.52210	-0.43343	11.00000	0.02735	0.05893 =
		0.02832	0.01509	0.00686	-0.00534		
C85	1	-0.87781	-0.41462	-0.40588	11.00000	0.03763	0.08695 =
		0.03855	-0.01799	0.00427	-0.00754		
C86	1	-0.81420	-0.39965	-0.35764	11.00000	0.05438	0.16315 =
		0.04455	-0.02905	0.00147	-0.02905		
C87	1	-0.73766	-0.49241	-0.33773	11.00000	0.06202	0.20226 =
		0.06481	0.03510	-0.02105	-0.05062		
C88	1	-0.71885	-0.60444	-0.36221	11.00000	0.04217	0.17120 =
		0.11388	0.10762	-0.01320	-0.03729		
C89	1	-0.78500	-0.61610	-0.41251	11.00000	0.03725	0.08786 =
		0.07642	0.05538	-0.00772	-0.01074		
H891	2	9.22557	9.31210	9.56883	11.00000	0.08027	
H881	2	9.33331	9.33306	9.65289	11.00000	0.13097	
H851	2	9.06867	9.64846	9.57936	11.00000	0.06577	
H861	2	9.17563	9.67239	9.66111	11.00000	0.10509	
H161	2	9.86530	9.42517	9.62245	11.00000	0.02469	
H111	2	9.42959	9.65626	9.81326	11.00000	0.03383	
H121	2	9.41618	9.49292	9.86839	11.00000	0.03606	
H131	2	9.51614	9.31066	9.84059	11.00000	0.03697	
H141	2	9.64103	9.30191	9.76144	11.00000	0.03108	
H231	2	9.89972	9.24922	9.57680	11.00000	0.03066	
H232	2	9.75764	9.18723	9.60372	11.00000	0.03099	
H241	2	9.87585	9.16237	9.67759	11.00000	0.04434	
H242	2	9.97980	9.27746	9.67100	11.00000	0.04489	

Figura 6C

H281	2	10.15353	8.92912	9.56085	11.00000	0.08666
H282	2	10.18989	8.92278	9.62053	11.00000	0.08723
H283	2	10.26566	9.02166	9.58620	11.00000	0.08710
H201	2	9.44027	9.43682	9.49457	11.00000	0.03327
H221	2	9.36727	9.66624	9.51370	11.00000	0.05146
H222	2	9.52479	9.72860	9.51527	11.00000	0.05104
H223	2	9.43193	9.71611	9.56601	11.00000	0.05131
H41	2	9.73983	9.74902	9.56204	11.00000	0.02807
H31	2	9.85823	9.88568	9.61518	11.00000	0.03001
H71	2	9.81367	9.65791	9.73490	11.00000	0.02870
H871	2	9.30621	9.51762	9.69480	11.00000	0.13226
H211	2	9.59801	9.29339	9.53630	11.00000	0.03270

Figura 7A

S80	O81	1.454(5)Å
S80	O83	1.432(6)Å
C84	C85	1.376(12)Å
C85	C86	1.408(14)Å
C86	C87	1.360(16)Å
C87	C88	1.310(15)Å
C88	C89	1.386(14)Å
C89	H891	0.932Å
S90	O92	1.454(6)Å
S90	C94	1.793(8)Å
C94	C99	1.354(11)Å
C95	H951	0.938Å
C96	H961	0.934Å
C97	H971	0.924Å
C98	H981	0.927Å
Br1	C2	1.886(6)Å
C2	C7	1.381(9)Å
C3	H31	0.928Å
C4	H41	0.937Å
C5	N18	1.454(8)Å
C6	C8	1.498(9)Å
C8	C9	1.500(9)Å
C9	N10	1.343(9)Å
N10	C11	1.345(10)Å
C11	H111	0.933Å
C12	H121	0.927Å
C13	H131	0.918Å
N15	C16	1.492(9)Å
C16	C23	1.511(9)Å
C17	N18	1.352(8)Å
N18	C19	1.400(8)Å
C19	C22	1.496(9)Å
C20	H201	0.927Å
C22	H221	0.958Å
C22	H223	0.953Å
C23	H231	0.962Å
C24	C25	1.470(11)Å
C24	H242	0.962Å
C25	O27	1.354(10)Å
C28	H281	1.000Å
C28	H283	1.000Å
C52	C53	1.366(11)Å
C53	C54	1.404(11)Å
C54	C55	1.383(10)Å
C55	C56	1.414(9)Å
C56	C57	1.396(9)Å
C57	H571	0.925Å
C58	N65	1.254(8)Å
C59	C64	1.391(10)Å
C61	C62	1.386(14)Å
C62	C63	1.355(15)Å

S80	O82	1.468(5)Å
S80	C84	1.784(7)Å
C84	C89	1.318(12)Å
C85	H851	0.927Å
C86	H861	0.936Å
C87	H871	0.934Å
C88	H881	0.935Å
S90	O91	1.459(5)Å
S90	O93	1.431(5)Å
C94	C95	1.383(11)Å
C95	C96	1.356(13)Å
C96	C97	1.428(17)Å
C97	C98	1.323(15)Å
C98	C99	1.409(13)Å
C99	H991	0.924Å
C2	C3	1.382(9)Å
C3	C4	1.358(10)Å
C4	C5	1.388(9)Å
C5	C6	1.398(9)Å
C6	C7	1.394(9)Å
C7	H71	0.926Å
C8	N15	1.274(8)Å
C9	C14	1.386(9)Å
C11	C12	1.379(11)Å
C12	C13	1.375(11)Å
C13	C14	1.351(10)Å
C14	H141	0.921Å
C16	C17	1.500(9)Å
C16	H161	0.988Å
C17	N21	1.315(8)Å
C19	C20	1.344(9)Å
C20	N21	1.376(8)Å
N21	H211	1.000Å
C22	H222	0.950Å
C23	C24	1.536(11)Å
C23	H232	0.969Å
C24	H241	0.971Å
C25	O26	1.202(10)Å
O27	C28	1.445(10)Å
C28	H282	1.000Å
Br51	C52	1.886(7)Å
C52	C57	1.412(10)Å
C53	H531	0.927Å
C54	H541	0.921Å
C55	N68	1.427(9)Å
C56	C58	1.489(9)Å
C58	C59	1.530(10)Å
C59	N60	1.314(9)Å
N60	C61	1.372(10)Å
C61	H611	0.918Å
C62	H621	0.928Å

Figura 7B

C63	C64	1.378(13)Å	C63	H631	0.932Å
C64	H641	0.917Å	N65	C66	1.485(8)Å
C66	C67	1.474(9)Å	C66	C73	1.516(10)Å
C66	H661	0.982Å	C67	N68	1.354(9)Å
C67	N71	1.334(8)Å	N68	C69	1.406(9)Å
C69	C70	1.343(11)Å	C69	C72	1.484(12)Å
C70	N71	1.366(10)Å	C70	H701	0.925Å
N71	H711	1.000Å	C72	H721	0.964Å
C72	H722	0.958Å	C72	H723	0.965Å
C73	C74	1.535(10)Å	C73	H731	0.975Å
C73	H732	0.967Å	C74	C75	1.493(12)Å
C74	H741	0.972Å	C74	H742	0.977Å
C75	O76	1.185(9)Å	C75	O77	1.360(9)Å
O77	C78	1.440(11)Å	C78	H781	0.965Å
C78	H782	0.966Å	C78	H783	0.960Å

Figura 8A

O81	S80	O82	111.0(3)°
O82	S80	O83	114.4(4)°
O82	S80	C84	106.2(3)°
S80	C84	C85	117.7(6)°
C85	C84	C89	118.3(8)°
C84	C85	H851	119.626°
C85	C86	C87	118.1(10)°
C87	C86	H861	121.303°
C86	C87	H871	119.251°
C87	C88	C89	119.3(10)°
C89	C88	H881	120.264°
C84	C89	H891	118.485°
O91	S90	O92	111.7(3)°
O92	S90	O93	113.5(3)°
O92	S90	C94	105.7(3)°
S90	C94	C95	120.6(6)°
C95	C94	C99	119.3(8)°
C94	C95	H951	118.566°
C95	C96	C97	118.4(10)°
C97	C96	H961	121.695°
C96	C97	H971	119.699°
C97	C98	C99	120.8(9)°
C99	C98	H981	120.094°
C94	C99	H991	119.276°
Br1	C2	C3	121.0(5)°
C3	C2	C7	120.5(5)°
C2	C3	H31	120.203°
C3	C4	C5	120.6(6)°
C5	C4	H41	118.766°
C4	C5	N18	119.6(5)°
C5	C6	C7	117.8(6)°
C7	C6	C8	118.8(6)°
C2	C7	H71	119.721°
C6	C8	C9	117.5(5)°
C9	C8	N15	115.9(6)°
C8	C9	C14	121.2(6)°
C9	N10	C11	115.5(6)°
N10	C11	H111	118.526°
C11	C12	C13	117.4(7)°
C13	C12	H121	121.289°
C12	C13	H131	119.499°
C9	C14	C13	118.3(6)°
C13	C14	H141	121.419°
N15	C16	C17	105.9(5)°
C17	C16	C23	112.4(5)°
C17	C16	H161	109.539°
C16	C17	N18	122.7(6)°
N18	C17	N21	106.5(5)°
C5	N18	C19	127.0(5)°
N18	C19	C20	105.2(5)°
C20	C19	C22	129.4(6)°

O81	S80	O83	112.9(4)°
O81	S80	C84	105.5(3)°
O83	S80	C84	106.0(4)°
S80	C84	C89	123.6(7)°
C84	C85	C86	120.0(9)°
C86	C85	H851	120.377°
C85	C86	H861	120.636°
C86	C87	C88	121.8(10)°
C88	C87	H871	118.984°
C87	C88	H881	120.392°
C84	C89	C88	122.5(10)°
C88	C89	H891	119.061°
O91	S90	O93	112.8(4)°
O91	S90	C94	104.5(3)°
O93	S90	C94	108.0(3)°
S90	C94	C99	120.1(6)°
C94	C95	C96	121.6(9)°
C96	C95	H951	119.820°
C95	C96	H961	119.911°
C96	C97	C98	119.9(8)°
C98	C97	H971	120.397°
C97	C98	H981	119.080°
C94	C99	C98	119.9(9)°
C98	C99	H991	120.819°
Br1	C2	C7	118.5(5)°
C2	C3	C4	119.7(6)°
C4	C3	H31	120.109°
C3	C4	H41	120.600°
C4	C5	C6	120.6(6)°
C6	C5	N18	119.8(6)°
C5	C6	C8	123.3(6)°
C2	C7	C6	120.6(6)°
C6	C7	H71	119.679°
C6	C8	N15	126.6(6)°
C8	C9	N10	114.9(6)°
N10	C9	C14	123.9(6)°
N10	C11	C12	124.4(7)°
C12	C11	H111	117.061°
C11	C12	H121	121.279°
C12	C13	C14	120.4(6)°
C14	C13	H131	120.125°
C9	C14	H141	120.274°
C8	N15	C16	118.0(5)°
N15	C16	C23	109.4(5)°
N15	C16	H161	110.723°
C23	C16	H161	108.851°
C16	C17	N21	130.3(6)°
C5	N18	C17	123.1(5)°
C17	N18	C19	109.8(5)°
N18	C19	C22	125.3(6)°
C19	C20	N21	108.0(5)°

Figura 8B

C19	C20	H201	126.017°
C17	N21	C20	110.5(5)°
C20	N21	H211	124.681°
C19	C22	H222	109.778°
C19	C22	H223	110.905°
H222	C22	H223	109.018°
C16	C23	H231	109.392°
C16	C23	H232	108.378°
H231	C23	H232	108.825°
C23	C24	H241	109.968°
C23	C24	H242	108.195°
H241	C24	H242	108.752°
C24	C25	O27	109.4(7)°
C25	O27	C28	115.2(7)°
O27	C28	H282	109.261°
O27	C28	H283	109.465°
H282	C28	H283	109.476°
Br51	C52	C57	119.0(5)°
C52	C53	C54	118.9(7)°
C54	C53	H531	120.985°
C53	C54	H541	120.227°
C54	C55	C56	122.1(6)°
C56	C55	N68	118.5(6)°
C55	C56	C58	123.2(6)°
C52	C57	C56	120.2(7)°
C56	C57	H571	120.138°
C56	C58	N65	126.7(6)°
C58	C59	N60	116.3(6)°
N60	C59	C64	125.0(7)°
N60	C61	C62	121.7(8)°
C62	C61	H611	118.993°
C61	C62	H621	120.029°
C62	C63	C64	118.4(9)°
C64	C63	H631	121.124°
C59	C64	H641	120.844°
C58	N65	C66	118.2(6)°
N65	C66	C73	109.7(5)°
N65	C66	H661	109.122°
C73	C66	H661	112.017°
C66	C67	N71	130.3(7)°
C55	N68	C67	122.5(6)°
C67	N68	C69	108.7(6)°
N68	C69	C72	124.0(7)°
C69	C70	N71	109.1(6)°
N71	C70	H701	125.502°
C67	N71	H711	125.400°
C69	C72	H721	110.667°
H721	C72	H722	108.539°
H721	C72	H723	108.455°
C66	C73	C74	111.0(6)°
N21	C20	H201	126.026°
C17	N21	H211	124.840°
C19	C22	H221	109.508°
H221	C22	H222	108.808°
H221	C22	H223	108.786°
C16	C23	C24	112.3(6)°
C24	C23	H231	108.812°
C24	C23	H232	109.105°
C23	C24	C25	114.3(7)°
C25	C24	H241	110.030°
C25	C24	H242	105.346°
C24	C25	O26	126.4(7)°
O26	C25	O27	123.9(7)°
O27	C28	H281	109.674°
H281	C28	H282	109.475°
H281	C28	H283	109.476°
Br51	C52	C53	119.3(6)°
C53	C52	C57	121.7(7)°
C52	C53	H531	120.141°
C53	C54	C55	119.8(7)°
C55	C54	H541	120.000°
C54	C55	N68	119.4(6)°
C55	C56	C57	117.2(6)°
C57	C56	C58	119.5(6)°
C52	C57	H571	119.709°
C56	C58	C59	116.5(6)°
C59	C58	N65	116.8(6)°
C58	C59	C64	118.5(7)°
C59	N60	C61	116.1(7)°
N60	C61	H611	119.342°
C61	C62	C63	120.6(8)°
C63	C62	H621	119.353°
C62	C63	H631	120.452°
C59	C64	C63	118.1(8)°
C63	C64	H641	121.057°
N65	C66	C67	105.4(5)°
C67	C66	C73	111.5(6)°
C67	C66	H661	108.890°
C66	C67	N68	121.8(6)°
N68	C67	N71	107.4(6)°
C55	N68	C69	128.7(6)°
N68	C69	C70	105.5(6)°
C70	C69	C72	130.5(7)°
C69	C70	H701	125.444°
C67	N71	C70	109.2(6)°
C70	N71	H711	125.366°
C69	C72	H722	109.838°
C69	C72	H723	110.831°
H722	C72	H723	108.445°
C66	C73	H731	108.535°

Figura 8C

C74	C73	H731	110.248°	C66	C73	H732	110.751°
C74	C73	H732	108.249°	H731	C73	H732	108.042°
C73	C74	C75	112.4(6)°	C73	C74	H741	108.496°
C75	C74	H741	109.125°	C73	C74	H742	108.155°
C75	C74	H742	108.578°	H741	C74	H742	110.035°
C74	C75	O76	126.2(7)°	C74	C75	O77	110.7(7)°
O76	C75	O77	123.0(7)°	C75	O77	C78	115.6(7)°
O77	C78	H781	109.214°	O77	C78	H782	109.848°
H781	C78	H782	109.923°	O77	C78	H783	109.687°
H781	C78	H783	109.026°	H782	C78	H783	109.127°

Figura 9

Br1	C2	1.892(3)Å
C2	C7	1.383(5)Å
C3	H31	0.938Å
C4	H41	0.921Å
C5	N18	1.428(4)Å
C6	C8	1.497(4)Å
C8	C9	1.497(4)Å
C9	N10	1.338(4)Å
N10	C11	1.345(4)Å
C11	H111	0.935Å
C12	H121	0.948Å
C13	H131	0.936Å
N15	C16	1.478(4)Å
C16	C23	1.527(5)Å
C17	N18	1.346(4)Å
N18	C19	1.391(4)Å
C19	C22	1.494(5)Å
C20	H201	0.912Å
C22	H221	0.965Å
C22	H223	0.960Å
C23	H231	0.969Å
C24	C25	1.478(5)Å
C24	H242	0.988Å
C25	O27	1.342(4)Å
C28	H281	0.964Å
C28	H283	0.962Å
S80	O82	1.447(3)Å
S80	C84	1.774(4)Å
C84	C89	1.369(7)Å
C85	H851	0.932Å
C86	H861	0.943Å
C87	H871	0.934Å
C88	H881	0.925Å
C2	C3	1.387(5)Å
C3	C4	1.371(5)Å
C4	C5	1.392(5)Å
C5	C6	1.406(4)Å
C6	C7	1.395(5)Å
C7	H71	0.924Å
C8	N15	1.276(4)Å
C9	C14	1.395(5)Å
C11	C12	1.378(5)Å
C12	C13	1.370(5)Å
C13	C14	1.382(5)Å
C14	H141	0.934Å
C16	C17	1.487(5)Å
C16	H161	0.976Å
C17	N21	1.320(4)Å
C19	C20	1.342(5)Å
C20	N21	1.378(5)Å
N21	H211	0.854Å
C22	H222	0.966Å
C23	C24	1.534(5)Å
C23	H232	0.981Å
C24	H241	0.960Å
C25	O26	1.201(4)Å
O27	C28	1.451(5)Å
C28	H282	0.965Å
S80	O81	1.431(3)Å
S80	O83	1.430(3)Å
C84	C85	1.400(7)Å
C85	C86	1.380(7)Å
C86	C87	1.342(13)Å
C87	C88	1.410(13)Å
C88	C89	1.433(10)Å
C89	H891	0.940Å

Figura 10

Br1	C2	C3	119.3(3)°
C3	C2	C7	121.8(3)°
C2	C3	H31	120.033°
C3	C4	C5	120.3(3)°
C5	C4	H41	120.261°
C4	C5	N18	118.9(3)°
C5	C6	C7	118.2(3)°
C7	C6	C8	119.5(3)°
C2	C7	H71	120.432°
C6	C8	C9	117.7(3)°
C9	C8	N15	117.9(3)°
C8	C9	C14	120.0(3)°
C9	N10	C11	116.7(3)°
N10	C11	H111	117.041°
C11	C12	C13	118.8(3)°
C13	C12	H121	120.783°
C12	C13	H131	120.694°
C9	C14	C13	118.1(3)°
C13	C14	H141	120.983°
N15	C16	C17	105.7(3)°
C17	C16	C23	115.7(3)°
C17	C16	H161	107.726°
C16	C17	N18	120.7(3)°
N18	C17	N21	108.0(3)°
C5	N18	C19	128.6(3)°
N18	C19	C20	105.7(3)°
C20	C19	C22	129.3(3)°
C19	C20	H201	127.007°
C17	N21	C20	108.7(3)°
C20	N21	H211	125.351°
C19	C22	H222	109.368°
C19	C22	H223	111.184°
H222	C22	H223	107.885°
C16	C23	H231	107.712°
C16	C23	H232	111.123°
H231	C23	H232	110.583°
C23	C24	H241	107.661°
C23	C24	H242	109.365°
H241	C24	H242	109.671°
C24	C25	O27	114.4(3)°
C25	O27	C28	115.2(3)°
O27	C28	H282	110.269°
O27	C28	H283	108.681°
H282	C28	H283	108.963°
O81	S80	O83	115.1(2)°
O81	S80	C84	106.30(18)°
O83	S80	C84	107.0(2)°
S80	C84	C89	122.1(4)°
C84	C85	C86	121.6(6)°
C86	C85	H851	119.275°
C85	C86	H861	121.859°
C86	C87	C88	124.9(7)°
C88	C87	H871	117.376°
C87	C88	H881	122.592°
C84	C89	C88	119.8(8)°
C88	C89	H891	120.078°
Br1	C2	C7	118.9(3)°
C2	C3	C4	119.0(3)°
C4	C3	H31	120.959°
C3	C4	H41	119.485°
C4	C5	C6	121.0(3)°
C6	C5	N18	120.1(3)°
C5	C6	C8	122.3(3)°
C2	C7	C6	119.7(3)°
C6	C7	H71	119.874°
C6	C8	N15	124.4(3)°
C8	C9	N10	116.6(3)°
N10	C9	C14	123.4(3)°
N10	C11	C12	123.7(3)°
C12	C11	H111	119.278°
C11	C12	H121	120.443°
C12	C13	C14	119.3(3)°
C14	C13	H131	119.952°
C9	C14	H141	120.942°
C8	N15	C16	117.6(3)°
N15	C16	C23	110.8(3)°
N15	C16	H161	107.681°
C23	C16	H161	108.910°
C16	C17	N21	131.2(3)°
C5	N18	C17	122.3(3)°
C17	N18	C19	109.0(3)°
N18	C19	C22	124.9(3)°
C19	C20	N21	108.6(3)°
N21	C20	H201	124.433°
C17	N21	H211	125.926°
C19	C22	H221	110.223°
H221	C22	H222	108.664°
H221	C22	H223	109.452°
C16	C23	C24	107.9(3)°
C24	C23	H231	110.073°
C24	C23	H232	109.430°
C23	C24	C25	118.8(3)°
C25	C24	H241	104.516°
C25	C24	H242	106.503°
C24	C25	O26	123.3(3)°
O26	C25	O27	122.4(3)°
O27	C28	H281	108.952°
H281	C28	H282	109.738°
H281	C28	H283	110.225°
O81	S80	O82	111.9(2)°
O82	S80	O83	111.2(3)°
O82	S80	C84	104.5(2)°
S80	C84	C85	117.6(4)°
C85	C84	C89	120.2(5)°
C84	C85	H851	119.148°
C85	C86	C87	117.5(8)°
C87	C86	H861	120.606°
C86	C87	H871	117.763°
C87	C88	C89	116.0(7)°
C89	C88	H881	121.435°
C84	C89	H891	120.080°

Fig. 11

Datos de estabilidad, CNS 7056 para inyección, 26 mg (Lote A01P310)

Nombre del producto: CNS 7056 para inyección		Fecha de fabricación: Julio 2009		Cierre del contenedor: Tipo I, viales de vidrio, 20 mL, Tapón de goma de Bromobutilo; y camisa de aluminio						
Lote: A01P310				Condiciones de almacenamiento: 25 °C/60 % RH						
Pruebas	Criterios de aceptación	Tiempo (meses)								
		0	1	3	6	9	12	18		
Apariencia del producto liofilizado	Polvo liofilizado de blanco a blanquecino	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Apariencia del producto reconstituido	Una solución clara, incolora, amarilla pálida, libre de partículas visibles	Una solución clara, incolora, esencialmente libre de partículas visibles	Una solución clara, amarilla muy pálida, esencialmente libre de partículas visibles	Una solución clara, amarilla muy pálida, esencialmente libre de partículas visibles	Una solución clara, amarilla muy pálida, esencialmente libre de partículas visibles	Una solución clara, amarilla muy pálida, esencialmente libre de partículas visibles	Una solución clara, amarilla muy pálida, esencialmente libre de partículas visibles	Una solución clara, amarilla muy pálida, esencialmente libre de partículas visibles	Una solución clara, amarilla muy pálida, esencialmente libre de partículas visibles	Una solución clara, amarilla muy pálida, esencialmente libre de partículas visibles
Tiempo de reconstitución (min)	NMT 2 min	1-2 s	1-2 s	1-2 s	1-2 s	1-2 s	1-2 s	1-2 s	1-2 s	1-2 s
Osmolalidad	290 ± 30 mOsmol/kg	281	279	295	283	295	283	295	283	295
pH en la reconstitución	2.9 to 3.5	3.3	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
Humedad Karl-Fisher (% p/p)	NMT 1.5	0.16	0.32	0.38	0.45	0.44	0.44	0.45	0.44	0.54
Contenido del vial de CNS 7056 (mg/vial)	24.1 to 28.0 mg/vial	26.5	26.1	26.0	27.0	26.4	26.0	26.0	26.0	26.3
	92.5 to 107.5% Cantidad nominal	102.0	100.5	99.9	103.9	101.4	100.0	103.9	101.4	101.0
Concentración en la reconstitución (mg/mL)	4.5 to 5.5 (Vertical)	4.9	4.9	4.8	5.1	4.8	4.8	5.1	4.8	4.9
	4.5 to 5.5 (Invertida)	4.8	4.9	4.8	5.0	4.9	4.9	5.0	4.9	4.8
Partículas sub visibles	≥10 µm reporte por vial	≥10 µm:79	—	—	≥10 µm:80	—	—	≥10 µm:80	—	≥10 µm:344
	≥25 µm reporte por vial	≥25 µm:1	—	—	≥25 µm:2	—	—	≥25 µm:2	—	≥25 µm:6

Fig. 12

Datos de estabilidad, CNS 7056 para inyección, 26 mg (Lote A01P310) continuación

Nombre del producto: CNS 7056 para inyección		Fecha de fabricación: Julio 2009		Cierre del contenedor: Tipo I, viales de vidrio, 20 mL, Tapón de goma de Bromobutilo; y camisa de aluminio						Lote de sustancia farmacéutica: 11084		
Lote: A01P310		Condiciones de almacenamiento: 25 °C/60 % RH										
'Pruebas'	Criterios de aceptación	(Tiempo (meses))										
		0	1	3	6	9	12	18				
Sustancias relacionadas												
(Area %):												
CNS 7054X	NMT 1.5%	0.06	0.10	0.09	0.14	0.13	0.14	0.14	0.17			
RRT 0.67	NMT 0.4%	0.03	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03			
RRT 0.70	NMT 0.4%	0.06	0.05	0.06	0.05	0.06	0.06	0.06	0.05			
RRT 0.92	NMT 0.4%	0.11	0.12	0.11	0.11	0.11	0.11	0.10	0.11			
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.23	0.24	0.24	0.24	0.25	0.24	0.24	0.24			
RRT 1.82	NMT 0.4%	0.03	<LOQ	<LOQ	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03			
Total	NMT 2.0%	0.52	0.55	0.53	0.60	0.61	0.60	0.60	0.60			
Quiral (% R)	NMT 0.5%	0.27	—	0.28	0.28	—	0.28	—	0.25			
Enantiómeros R												
Endotoxinas USP	NMT 0.5 EU/mg	<0.2 EU/mg	—	—	—	—	—	—	<0.2 EU/mg			
<8>												
Esterilidad USP <71>	Cumple con la prueba	Cumple	—	—	—	—	—	—	Cumple			
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			

Estas pruebas y criterios de aceptación se basan en una descripción previa No realizada

Fig. 13

Datos de estabilidad acelerada, CNS 7056 para inyección, 26 mg (Lote A01P310)

Nombre del producto: CNS 7056 para inyección		Fecha de fabricación: Julio 2009		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio		Lote de sustancia farm.: 11084			
Lote: A01P310		Condiciones de almacenamiento: 40°C/75% RH							
Criterios de aceptación"		(Tiempo (meses))							
Pruebas"		0		1		3		6	
Apariencia del producto liofilizado		Polvo liofilizado de blanco a blanquecino		Cumple		Cumple		Cumple	
Apariencia del producto reconstituido		Una solución clara, de incolora a amarilla pálido, libre de partículas visibles		Una solución clara, incolora, esencialmente libre de partículas visibles		Una solución clara, amarilla muy pálida, esencialmente libre de partículas visibles		Una solución clara, amarilla muy pálida, 1 vial contenía pequeñas fibras	
Tiempo de reconstitución (min)		NMT 2 min		1-2 s		1-2 s		1-2 s	
Osmolalidad		290 ± 30 mOsmol/kg		281		279		295	
pH en la reconstitución		2.9 a 3.5		3.3		3.2		3.2	
Humedad Karl-Fisher (% p/p)		NMT 1.5		0.16		0.32		0.59	
Contenido del vial de CNS 7056 (mg/vial)		24.1 a 28.0 mg/vial		26.5		26.3		26.0	
Concentración en la reconstitución (mg/mL)		92.5 a 107.5 % Cantidad nominal		102.0		101.0		99.8	
Concentración en la reconstitución (mg/mL)		4.5 a 5.5 (vertical)		4.9		4.9		5.2	
Partículas sub visibles		4.5 a 5.5 (invertido)		4.8		4.8		5.1	
		≥10 µm reporte por vial		≥10 µm:79		4.8		5.1	
		≥25 µm reporte por vial		≥25 µm:1		—		—	

Fig. 14

Datos de estabilidad acelerada, CNS 7056 para inyección, 26 mg (Lote A01P310)						
Nombre del producto: CNS 7056 para inyección		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio				
Lote: A01P310		Condiciones de almacenamiento: 40°C/75% RH				
Pruebas"	Criterios de aceptación"	(Tiempo (meses)				6
		0	1	3	6	
Sustancias relacionadas (% área)						
CNS 7054X	NMT 1.5%	0.06	0.14	0.18	0.33	
RRT 0.67	NMT 0.4%	0.03	0.03	0.03	0.03	
RRT 0.70	NMT 0.4%	0.06	0.05	0.05	0.05	
RRT 0.92	NMT 0.4%	0.11	0.11	0.11	0.11	
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.23	0.24	0.25	0.25	
RRT 1.82	NMT 0.4%	0.03	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
Total	NMT 2.0%	0.52	0.57	0.62	0.77	
Quiral (%R)	NMT 0.5%	0.27	—	0.28	0.28	
Endotoxinas USP	NMT 0.5 EU/mg	<0.2 EU/mg	—	—	—	
<S>						
Esterilidad USP	Cumple con la prueba	Cumple	—	—	—	
—						
—						
—						

Estas pruebas y criterios de aceptación se basan en una especificación previa
No realizado

Fig. 15

Datos de estabilidad a largo plazo, CNS 7056 para inyección, 26 mg (Lote P310-01 (B))		Fecha de fabricación: Mayo 2009		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio		Lote de sustancia farmacéutica: 11084			
Nombre del producto: CNS 7056 para inyección									
Lote: P310-01 (B)									
Pruebas"	Criterios de aceptación"	(Tiempo (meses))							
Apariencia del producto liofilizado	Polvero liofilizado de blanco a blanquecino	0	1	3	6	9	12	18	
Apariencia del producto reconstituido	Una solución clara, de incolora a amarilla pálida, libre de partículas visibles	Una solución clara, amarilla muy pálida, esencialmente libre de partículas con numerosas fibras que se piensa que no se relacionen con el producto	Una solución clara, incolora a amarilla muy pálida, libre de partículas visibles. Numerosas fibras visibles que se piensa que no se relacionen con el producto	Una solución amarilla muy pálida, clara, esencialmente libre de partículas con numerosas fibras que se piensa que no se relacionen con el producto	Una solución amarilla muy pálida, clara, esencialmente libre de partículas con numerosas fibras que se piensa que no se relacionen con el producto	Una solución amarilla muy pálida, clara, esencialmente libre de partículas con numerosas fibras que se piensa que no se relacionen con el producto	Una solución amarilla muy pálida, clara, esencialmente libre de partículas con numerosas fibras que se piensa que no se relacionen con el producto	Una solución amarilla muy pálida, clara, esencialmente libre de partículas con numerosas fibras que se piensa que no se relacionen con el producto	Cumple
Tiempo de reconstitución (min)	NMT 2 min	1-2 s	1-2 s	1-2 s	1-2 s	1-2 s	1-2 s	1-2 s	
Osmolalidad	290 ± 30 mOsmol/kg	289	280	277	281	282	286	278	
pH en la reconstitución	2.9 a 3.5	3.1	3.2	3.2	3.2	3.1	3.2	3.1	
Humedad Karl-Fisher (% p/p)	NMT 1.5	0.39	0.60	0.62	0.64	0.55	0.76	0.86	
Contenido del vial de CNS 7056 (mg/vial)	24.1 a 28.0 mg/vial	26.4	26.2	26.1	26.1	26.4	26.6	26.4	

Fig. 16

Datos de estabilidad a largo plazo, CNS 7056 para inyección, 26 mg (Lote P310-01 (B))											
Nombre del producto: CNS 7056 para inyección		Fecha de fabricación: Mayo, 2009									
Lote: P310-01 (B)		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio									
		Lote de sustancia farmacéutica: 11084									
		Condiciones de almacenamiento: 25C/60% RH									
Pruebas*	Criterios de aceptación**	(Tiempo (meses))									
		0	1	3	6	9	12	18			
Concentración en la reconstitución (mg/mL)	92,5 a 107,5 % cantidad nominal	101.7	100.6	100.5	100.5	101.5	102.2	101.4			
	4,5 a 5,5 (vertical)	5.0	5.0	4.9	4.9	5.1	4.9	5.1			
	4,5 a 5,5 (invertido)	5.0	4.9	4.9	4.9	5.1	4.9	5.0			
Sustancias relacionadas (% área)											
CNS 7054X	NMT 1.5%	0.06	0.07	0.13	0.14	0.16	0.18	0.19			
RRT 0.68	NMT 0.40%	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04			
RRT 0.70	NMT 0.40%	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06			
RRT 0.92	NMT 0.40%	0.11	0.12	0.12	0.12	0.10	0.11	0.11			
RRT 0.94	NMT 0.40%	ND	0.03	ND	ND	ND	ND	ND			
RRT 1.31	NMT 0.40%	0.24	0.24	0.24	0.25	0.24	0.25	0.24			
RRT 1.85	NMT 0.40%	<LOQ	0.03	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03	0.03			
Total	NMT 2.0%	0.50%	0.58%	0.58	0.60	0.59	0.66	0.67			
Quiral (% R)	NMT 0.5%	0.25%	—	—	0.30	—	0.3	—			
R-enantiomer											

* Estas pruebas y criterios de aceptación se basan en una especificación previa

— No realizado

Fig. 17

Datos de estabilidad acelerada, CNS 7056 para inyección, 26 mg (Lote P310-01 (B))		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio				
Nombre del producto: CNS 7056 para inyección		Lote de sustancia farmacéutica: 11084				
Lote: P310-01 (B)		Condiciones de almacenamiento: 40°C/75% RH				
Pruebas	Criterios de aceptación	(Tiempo (meses))				
		0	3	6	9	12
Apariencia del producto liofilizado	Polvo liofilizado de blanco a blanquecino	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Apariencia del producto reconstituido	Una solución clara, de incolora a amarilla pálida, libre de partículas visibles	Una solución amarilla muy pálida, clara, esencialmente libre de partículas con numerosas fibras que se piensa que no se relacionen con el producto	Una solución clara, de virtualmente incolora a amarilla muy pálida, libre de partículas visibles. Numerosas fibras visibles que se piensa que no se relacionen con el producto	Una solución amarilla muy pálida, clara, esencialmente libre de partículas con numerosas fibras que se piensa que no se relacionen con el producto	Una solución amarilla muy pálida, clara, esencialmente libre de partículas con numerosas fibras que se piensa que no se relacionen con el producto	Una solución amarilla muy pálida, clara, esencialmente libre de partículas con numerosas fibras que se piensa que no se relacionen con el producto
Tiempo de reconstitución (min)	NMT 2 min	1-2 s	1-2 s	1-2 s	1-2 s	1-2 s
Osmolalidad	290 ± 30 mOsmol/kg	289	281	281	284	281
pH en la reconstitución	2.9 a 3.5	3.1	3.3	3.1	3.1	3.2
Humedad Karl-Fisher (% p/p)	NMT 1.5	0.39	0.51	0.84	0.82	0.82
Contenido del vial de CNS 7056 (mg/vial)	24,1 a 28,0 mg/vial	26.4	26.0	26.3	26.2	26.5
	92,5 ± 1,07,5 % cantidad nominal	101.7	100.0	101.3	100.6	102.0

Fig. 18

Datos de estabilidad acelerada, CNS 7056 para inyección, 26 mg (Lote P310-01 (B))											
Nombre del producto: CNS 7056 para inyección											
Lote: P310-01 (B)											
Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 ml; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio											
Lote de sustancia farmacéutica: 11084											
Condiciones de almacenamiento: 40°C/75% RH											
Pruebas"	Criterios de aceptación"	(Tiempo (meses))									
		0	1	3	6	9	12				
Concentración en la reconstitución (mg/ml)	4,5 a 5,5 (vertical)	5,0	4,9	4,9	4,8	5,0	4,9	5,0	4,9	5,0	4,9
	4,5 a 5,5 (invertido)	5,0	4,9	4,9	4,9	5,0	4,9	5,0	4,9	5,0	4,9
Sustancias relacionadas (% área)	NMT 0,4%	<LOQ	<LOQ	0,03	<LOQ						
	CNS 7054X	0,06	0,11	0,22	0,36	0,45	0,68	0,68	0,45	0,68	0,68
	RRT 0,63	<LOQ	<LOQ	0,03	0,03	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	RRT 0,68	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
	RRT 0,70	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
	RRT 0,92	0,11	0,12	0,12	0,12	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11
	RRT 0,94	ND	0,03	ND							
	RRT 1,31	0,24	0,25	0,24	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
	RRT 1,85	<LOQ	0,03	<LOQ	0,03	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	Total	NMT 2,0%	0,50	0,63	0,73	0,88	0,90	0,88	0,90	0,88	0,90
	Quiral (% R)	NMT 0,5%	0,25	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	R-enantiomer	R-enantiomer	0,25	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

Estas pruebas y criterios de aceptación se basan en una especificación previa No realizado

Fig. 19

Datos de estabilidad a largo plazo, CNS 7056 para inyección, 25 mg (Lote 026CNS27)

Nombre del producto: CNS 7056		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio									
Lote: 026CNS27		Lote de sustancia farmacéutica: SOL1261/5									
		Condiciones de almacenamiento: 25°C/60% RH									
Criterios de aceptación		(Tiempo (meses))									
		0	1	2	3	6	9	12	18		
Apariencia del producto liofilizado	Registro	Tapón liofilizado, blanco con alguna contracción. Aunque no hay capas evidentes, el fondo del tapón (2-3 mm) parece estar más contraído	Como la inicial								
Integridad de la solución	Una solución clara, incolora, libre de partículas visibles	Una solución clara, incolora, libre de partículas visibles	Como la inicial	—	Como la inicial						
Tiempo de reconstitución (min)	NMT 2 min	<1	<1	—	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
pH en la reconstitución	2,9 a 3,5	3.1	3.1	—	3.1	3.1	3.1	3.2	3.1	3.1	3.1
Humedad Karl-Fisher (% p/p)	NMT 1.5	0.12	0.20	0.30	0.34	0.42	0.48	0.40	0.59	0.59	0.59
Contenido del vial de CNS 7056 (mg/vial)	23,1 a 26,9 mg/vial	25.4	25.2	24.8	25.8	25.9	25.5	25.4	25.2	25.2	25.2
	92,5 a 107,5 % cantidad nominal	101.6	100.8	99.2	103.2	103.6	102.0	101.6	100.8	100.8	100.8
Concentración en la reconstitución (mg/mL)	4,5 a 5,5	4.6	—	—	4.7	4.7	4.6	4.8	4.9	4.9	4.9

Fig. 20

Datos de estabilidad a largo plazo, CNS 7056 para inyección, 25 mg (Lote 026CNS27)											
Nombre del producto: CNS 7056		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio									
Lote: 026CNS27		Lote de sustancia farmacéutica: SOL12621/5									
Criterios de aceptación		Condiciones de almacenamiento: 25°C/60% RH									
Pruebas		Tiempo (meses)									
		0	1	2	3	6	9	12	18		
Sustancias relacionadas (% área)											
CNS 7054X	NMT 1.5%	1.12	1.12	1.12	1.14	1.14	1.13	1.18	1.20		
RRT 0.68	NMT 0.4%	0.09	0.09	0.09	0.08	0.08	0.10	0.09	0.10		
RRT 0.93	NMT 0.4%	0.13	0.13	0.12	0.14	0.13	0.12	0.10	0.16		
RRT 0.94	NMT 0.4%	0.07	0.09	0.08	0.12	0.07	^a	0.09	^a		
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.24	0.23	0.24	0.23	0.22	0.23	0.22	0.23		
Total	NMT 2.0%	1.65	1.66	1.65	1.71	1.64	1.58	1.68	1.69		
Quiral (% R)	NMT 0.5% Enantiómero R	0.16	0.17	—	0.16	0.16	0.13	0.15	0.17		

^a = Los picos a RRT 0,94 no se separaron del pico de CNS 7056

— = No realizado

Fig. 21

Datos de estabilidad acelerada, CNS 7056 para inyección, 25 mg (Lote 026CNS27)		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio					
Nombre del producto: CNS 7056		Lote de sustancia farmacéutica: SOL12621/5					
Lote: 026CNS27		Condiciones de almacenamiento: 40°C/75% RH					
Tamaño de lote a granel: 800 mL		Tiempo (meses)					
Pruebas	Criterios de aceptación	0	1	2	3	6	
Apariencia del producto liofilizado	Registro	Tapón liofilizado, blanco con alguna contracción. Aunque no hay capas evidentes, el fondo del tapón (2-3 mm) parece estar más contraído	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial	
Integridad de la solución	Una solución clara, incolora, libre de partículas visibles	Una solución clara, incolora, libre de partículas visibles	Como la inicial	—	Como la inicial	Como la inicial	
Tiempo de reconstitución (min)	NMT 2 min	<1	<1	—	<1	<1	
pH en la reconstitución	2,9 a 3,5	3,1	3,1	—	3,1	3,1	
Humedad Karl-Fisher (% p/p)	NMT 1,5	0,12	0,28	0,46	0,54	0,64	
Contenido del vial de CNS 7056 (mg/vial)	23,1 a 26,9 mg/vial	25,4	25,4	24,8	24,8	25,1	
	92,5 a 107,5 % cantidad nominal	101,6	101,6	99,2	99,2	100,4	
Concentración en la reconstitución (mg/mL)	4,5 a 5,5	4,6	—	—	4,7	4,9	

Fig. 22

Datos de estabilidad acelerada, CNS 7056 para inyección, 25 mg (Lote 026CNS27)							
Nombre del producto: CNS 7056		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 ml; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio					
Lote: 026CNS27		Lote de sustancia farmacéutica: SOL12621/5					
Tamaño del lote a granel: 800 ml		Condiciones de almacenamiento: 40°C/75% RH					
Pruebas	Criterios de aceptación	(Tiempo (meses))					
		0	1	2	3	6	
Sustancias relacionadas (% área)							
CNS 7054X	NMT 1.5%	1.12	1.16	1.18	1.21	1.32	
RRT 0.68	NMT 0.4%	0.09	0.09	0.09	0.08	0.08	
RRT 0.93	NMT 0.4%	0.13	0.13	0.12	0.14	0.13	
RRT 0.94	NMT 0.4%	0.07	0.09	0.09	0.11	0.07	
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.24	0.23	0.24	0.23	0.22	
Total	NMT 2.0%	1.65	1.70	1.72	1.77	1.82	
Quiral (% E)	NMT 0.5% Enantiómero R)	0.16	0.17	--	0.16	0.16	
— No realizada							

Fig. 23

Datos de estabilidad a largo plazo, CNS 7056 para inyección, 25 mg (Lote G384)											
Nombre del producto: CNS 7056		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio									
Lote: G384		Lote de sustancia farmacéutica: SOL12621/5									
Criterios de aceptación		Condiciones de almacenamiento: 25°C/60% RH									
Prueba	Criterios de aceptación	(Tiempo (meses))									
		0	1	2	3	6	9	12	18		
Apariencia del producto liofilizado	Registro	Tapón liofilizado, blanco con contracción. Aunque no hay capas evidentes, el fondo del tapón (2-3 mm) parece estar más contraído	Como la inicial								
Integridad de la solución	Una solución clara, incolora, libre de partículas visibles	Una solución clara, incolora, libre de partículas visibles	Como la inicial								
Tiempo de reconstitución (min)	NMT 2 min	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
pH en la reconstitución	2.9 a 3.5	3.3	3.3	3.4	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3
Humedad Karl-Fisher (% p/p)	NMT 1.5	0.10	0.22	0.30	0.31	0.43	0.50	0.45	0.60		

Fig. 24

Datos de estabilidad a largo plazo, CNS 7056 para inyección, 25 mg (Lote G384)											
Nombre del producto: CNS 7056		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio									
Lote: G384		Lote de sustancia farmacéutica: SOL12621/5									
		Condiciones de almacenamiento: 25°C/60% RH									
Pruebas	Criterios de aceptación	(Tiempo (meses))									
		0	1	2	3	6	9	12	18		
Contenido del vial de CNS 7056 (mg/vial)	23,1 a 26,9 mg/vial	23.4	23.7	23.8	23.7	23.7	23.6	23.8	23.8	23.8	23.8
	92,5 a 107,5 % cantidad nominal	93.6	94.8	95.2	94.8	94.8	94.4	95.2	95.2	95.2	95.2
Concentración en la reconstitución (mg/mL)	4,5 a 5,5	4.4 ^a	—	4.5	—	4.8	—	4.6	—	4.5	4.5
Sustancias relacionadas (% área)											
CNS 7054X	NMT 1.5%	1.08	1.10	1.10	1.11	1.11	1.14	1.13	1.16	1.16	1.16
RRT 0.68	NMT 0.4%	0.09	0.09	0.09	0.09	0.10	0.10	0.08	0.08	0.08	0.08
RRT 0.93	NMT 0.4%	0.12	0.12	0.14	0.14	0.12	0.12	0.13	0.18	0.18	0.18
RRT 0.94	NMT 0.4%	0.07	0.09	0.10	0.10	§	§	<LOQ	‡	‡	‡
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.23	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.22	0.23	0.23	0.23
Total	NMT 2.0%	1.59	1.64	1.67	1.68	1.57	1.60	1.56	1.65	1.65	1.65
Quiral (% R)	NMT 0.5% Enantiómero R	0.16	0.16	—	0.16	0.17	0.15	0.14	0.16	0.16	0.16

^a Ver sección 7.2.13.1 para el análisis
[§] Los picos a RRT 0,94 no se separaron del pico de CNS 7056
[‡] Picos no detectados. Parece que no se separaron del pico anterior
[—] No realizado

Fig. 25

Datos de estabilidad acelerada, CNS 7056 para inyección, 25 mg (Lote G384)

Nombre del producto: CNS 7056		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 ml; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio					
Lote: G384		Lote de sustancia farmacéutica: SOL12621/5					
		Condiciones de almacenamiento: 40°C / 75% RH					
Criterios de aceptación		(Tiempo (meses))					
		0	1	2	3	6	
Apariencia del producto liofilizado	Registro	Tapón liofilizado, blanco con contracción. Aunque no hay capas evidentes, el fondo del tapón (2-3 mm) parece estar más contraído	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial	
Integridad de la solución	Una solución clara, incolora, libre de partículas visibles	Una solución clara, incolora, libre de partículas visibles	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial	
Tiempo de reconstitución (min)	NMT 2 min	<1	<1	<1	<1	<1	
pH en la reconstitución	2,9 a 3,5	3,3	3,4	3,4	3,4	3,3	
Humedad Karl-Fisher (% p/p)	NMT 1,5	0,10	0,48	0,44	0,50	0,69	
Contenido del vial de (CNS 7056 (mg/vial))	23,1 a 26,9 mg/vial	23,4	23,6	23,8	23,7	23,7	
	92,5 a 107,5 % cantidad nominal	93,6	94,4	95,2	94,8	94,8	
Concentración en la reconstitución (mg/mL)	4,5 a 5,5	4,4*	—	4,5	—	4,7	

Fig. 26

Datos de estabilidad acelerada, CNS 7056 para inyección, 25 mg (Lote G384)

Nombre del producto: CNS 7056		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio					
Lote: G384		Lote de sustancia farmacéutica: SOL12621/5					
		Condiciones de almacenamiento: 40°C/75% RH					
Pruebas	Criterios de aceptación	(T tiempo (meses))					
		0	1	2	3	6	
Sustancias relacionadas (% área)							
CNS 7054X	NMT 1.5%	1.08	1.14	1.14	1.18	1.28	
RRT 0.68	NMT 0.4%	0.09	0.08	0.08	0.08	0.10	
RRT 0.93	NMT 0.4%	0.12	0.12	0.14	0.14	0.12	
RRT 0.94	NMT 0.4%	0.07	0.09	0.12	0.10	0.12	
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.23	0.24	0.23	0.24	0.23	
Total	NMT 2.0%	1.59	1.67	1.71	1.74	1.73	
Quiral (% R)	NMT 0.5% Enantiómero R	0.16	0.14	—	0.16	0.16	

a Ver sección 7.2.13.1 para la discusión
 b Los picos a RRT 0.94 no se separaron del pico de CNS 7056
 c No realizado

Fig. 27

Datos de estabilidad a largo plazo, CNS 7056 para inyección, 23 mg (Lote P02308)		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio									
Nombre del producto: CNS 7056		Lote de sustancia farmacéutica: 11084									
Lote: P02308		Condiciones de almacenamiento: 25 °C/60% RH									
Criterios de aceptación		(Tiempo (meses))									
		0	1	3	6	9	12	18	24	36	
Apariencia del producto liofilizado	Tapón liofilizado de blanco a blanquecino	Tapón liofilizado de blanquecino	Como la inicial								
Integridad de la solución	Una solución clara, amarilla pálida, libre de partículas visibles	Todos los viales – una solución clara, amarilla muy pálida, libre de partículas visibles	Como la inicial								
Tiempo de reconstitución (min)	NMT 2 min	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	
Partículas subvisibles	≥10 µm: reporte	66	65	—	93	—	24	16	13	40	
	≥25 µm: reporte	1	0	—	<1	—	<1	<1	0	<1	
Osmolalidad (mOsm/kg)	290 ± 30	280	283	292	288	289	287	282	284	288	
pH en la reconstitución	2,9 a 3,5	3.1	3.1	3.1	3.2	3.2	3.1	3.2	3.1	3.1	
Humedad Karl-Fisher (% p/p)	NMT 1.5	0.27	0.27	0.36	0.50	0.47	0.46	0.62	0.59	0.68	
Contenido del vial de CNS 7056 (mg/vial)	21.3 ± 24.7 mg/vial	23.6	23.6	23.4	23.6	23.6	23.5	23.5	23.4	23.4	
	92.5 a 107.5 % cantidad nominal	102.6	102.6	101.7	102.6	102.3	102.2	102.1	101.5	101.6	

Fig. 28

Datos de estabilidad a largo plazo, CNS 7056 para inyección, 23 mg (Lote P02308)												
Nombre del producto: CNS 7056		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio										
Lote: P02308		Lote de sustancia farmacéutica: 11084										
Pruebas		Condiciones de almacenamiento: 25°C/60% RH										
Criterios de aceptación		(Tiempo (meses))										
		0	1	3	6	9	12	18	24	36		
Pruebas		(Tiempo (meses))										
Criterios de aceptación		0	1	3	6	9	12	18	24	36		
Concentración en la reconstitución (mg/mL)		4.9	5.1	5.0	5.0	5.1	5.0	5.1	5.1	5.0		
Sustancias relacionadas (% área)												
CNS 7054X	NMT 1.5%	0.07	0.10	0.11	0.13	0.16	0.16	0.20	0.23	0.29		
RRT 0.67	NMT 0.4%	0.03	0.03	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03		
RRT 0.71	NMT 0.4%	0.06	0.06	0.06	0.06	0.05	0.05	0.06	0.06	0.06		
RRT 0.92	NMT 0.4%	0.12	0.12	0.12	0.11	0.12	0.12	0.11	0.11	0.11		
RRT 0.96	NMT 0.4%	0.12	<LOQ	0.10	0.04	0.09	0.10	0.04	0.03	0.03		
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.25	0.27	0.25	0.25	0.25	0.26	0.26	0.25	0.25		
RRT 1.80	NMT 0.4%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03	0.03		
Total	NMT 2.0%	0.65	0.58	0.68	0.65	0.70	0.72	0.70	0.74	0.80		
Quiral (% R)	NMT 0.5% Enantiómero R	0.26	0.27	—	0.27	—	0.27	0.27	0.26	0.28		
Esterilidad	Cumple	Cumple	—	—	—	—	Cumple	—	Cumple	Cumple		
		No realizado										

Fig. 29

Datos de estabilidad acelerada, CNS 7056 para inyección, 23 mg (Lote P02308)		Nombre del producto: CNS 7056		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio					
Lote: P02308				Lote de sustancia farmacéutica: 11084					
				Condiciones de almacenamiento: 40°C/75% RH					
Pruebas	Criterios de aceptación	(Tiempo (meses))							
		0	1	3	6	9	12		
Apariencia del producto liofilizado	Tapón liofilizado de blanco a blanquecino	Tapón liofilizado blanquecino	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial
Integridad de la solución	Una solución clara, amarilla pálida, libre de partículas visibles	Una solución clara, amarilla muy pálida, libre de partículas visibles	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial
Tiempo de reconstitución (min)	NMT 2 min	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Partículas sub visibles)	≥10 µm: reporte	66	76	12	74	—	—	—	20
	≥25 µm: reporte	1	<1	0	<1	—	—	—	0
pH en la reconstitución	2,9 a 3,5	3,1	3,1	3,1	3,2	3,2	3,2	3,1	3,1
Osmolalidad (mOsm/kg)	290 ± 30	280	289	291	286	290	288	288	288
Humedad Karl-Fisher (% p/p)	NMT 1,5	0,27	0,40	0,58	0,67	0,78	0,86	0,86	0,86
Contenido del vial de CNS 7056 (mg/vial)	21,3 a 24,7 mg/vial	23,6	23,6	23,4	23,5	23,4	23,2	23,2	23,2
	92,5 a 107,5 % cantidad nominal	102,6	102,6	101,7	102,2	101,7	101,0	101,0	101,0

Fig. 30

Datos de estabilidad acelerada, CNS 7056 para inyección, 23 mg (Lote P02308)		Nombre del producto: CNS 7056		Gierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio			
Lote: P02308				Lote de sustancia farmacéutica: 11084			
Pruebas	Criterios de aceptación	(Tiempo (meses))					
		0	1	3	6	9	12
Concentración en la reconstitución (mg/mL)	4,5 a 5,5	4.9	5.2	5.0	5.0	5.1	5.1
Sustancias relacionadas (% área)							
CNS 7054X	NMT 1.5%	0.07	0.12	0.20	0.32	0.41	0.54
RRT 0.67	NMT 0.4%	0.03	0.03	0.04	0.03	0.03	0.03
RRT 0.71	NMT 0.4%	0.06	0.07	0.05	0.06	0.05	0.05
RRT 0.92	NMT 0.4%	0.12	0.12	0.12	0.11	0.12	0.12
RRT 0.96	NMT 0.4%	0.12	0.03	0.10	0.05	0.10	0.09
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.25	0.27	0.27	0.28	0.29	0.29
RRT 1.80	NMT 0.4%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03	<LOQ	<LOQ
Total	NMT 2.0%	0.65	0.64	0.78	0.88	1.00	1.12
Quiral (% R)	NMT 0.5% Enantiómero R	0.26	0.27	0.27	0.27	—	0.27
Esterilidad	(Cumple	Cumple	—	—	—	—	—
—	No realizada	—	—	—	—	—	—

Fig. 31

Datos de estabilidad a largo plazo, CNS 7056 para inyección, 25 mg (Lote 025CNS27)													
Nombre del producto: CNS 7056		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio											
Lote: 025CNS27		Lote de sustancia farmacéutica: sol1261/5											
Condiciones de almacenamiento: 25°C/60% RH													
Pruebas	Criterios de aceptación	Tapón	(Tiempo (meses))										
			0	1	2	3	6	9	12	18			
Apariencia del producto liofilizado	Registro	Sin quitar	Tapón liofilizado blanco contraído	Como la inicial	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Integridad de la solución	Una solución clara, incolora, libre de partículas visibles	quitado	Tapón liofilizado blanco contraído. 2 capas diferentes evidentes	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial	Tapón liofilizado blanco contraído						
			La mayor parte del tapón se disolvió rápidamente. La solución resultante era clara, incolora, y libre de partículas visibles	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial	Como la inicial						
Tiempo de reconstitución (min)	NMT 2 min	Sin quitar	<1	<1	—	—	—	—	—	<1 ³	<1	<1	<1 ³
pH en la reconstitución	2,9 a 3,5	Sin quitar	3,1	—	—	—	—	—	—	3,1 ³	3,1	3,1	3,2 ³
		quitado	3,2	3,1	3,2	3,1	3,2	3,1	3,1	3,2	3,1	3,1	3,1

Fig. 33

Datos de estabilidad a largo plazo, CNS 7056 para inyección, 25 mg (Lote 025CNS27)													
Nombre del producto: CNS 7056		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio											
Lote: 025CNS27		Lote de sustancia farmacéutica: so11261/5											
		Condiciones de almacenamiento: 25°C/60% RH											
Pruebas	Criterios de aceptación	Tapón	(Tiempo (meses))										
			0	1	2	3	6	9	12	18			
Sustancias relacionadas (% área)													
CNS 7054X	NMT 1.5%	quitado	1.08	1.09	1.12	1.14	1.15	1.20	1.20	1.20	1.20	1.16	
RRT 0.68	NMT 0.4%		0.09	0.09	0.11	0.08	0.09	0.08	0.08	0.10	0.10	0.10	
RRT 0.93	NMT 0.4%		0.12	0.13	0.20	0.12	0.14	0.12	0.12	0.12	0.12	0.13	
RRT 0.94	NMT 0.4%		0.07	0.08	^e	0.09	0.09	^d	^d	^d	^d	<0.05	
RRT 1.31	NMT 0.4%		0.22	0.23	0.24	0.24	0.24	0.24	0.23	0.24	0.24	0.24	
Total	NMT 2.0%		1.58	1.62	1.67	1.67	1.71	1.63	1.63	1.66	1.63	1.63	
Quiral (% R)	NMT 0.5% Enantiómero R	Sin quitar	0.16	0.16	—	0.12	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.16	

^a = Son evidentes dos picos diferentes en 9 de 11 viales
^b = A las 39 y 78 semanas, no se conoce si los viales usados para el análisis estaban abiertos o cerrados
^c = Los picos a RRT 0.93 y 0.94 no se separaron; el área total permaneció igual
^d = El pico a RRT 0.94 no se separó del pico de CNS 7056
^e = No realizado

Fig. 34

Datos de estabilidad acelerada, CNS para inyección, 25 mg (Lote 025CNS27)										
Nombre del producto: CNS 7056		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio								
Lote: 025CNS27		Lote de sustancia farmacéutica: sol1261/5								
Condiciones de almacenamiento: 40°C/75% RH										
Pruebas	Criterios de aceptación	Tapón	(Tiempo (meses))							
			0	1	2	3	6	9	12	
Apariencia del producto liofilizado	Registro	Sin quitar	Tapón liofilizado blanco contraído	Como la inicial	Como la inicial					
		quitado	Tapón liofilizado blanco contraído. 2 capas diferentes evidentes	Como la inicial	Tapón liofilizado blanco contraído					
Integridad de la solución	Una solución clara, incolora, libre de partículas visibles	Sin quitar	La mayor parte del tapón se disolvió rápidamente. La solución resultante era clara, incolora, y libre de partículas visibles	Como la inicial	Como la inicial					
Tiempo de reconstitución (min)	NMT 2 min	Sin quitar	<1	<1	—	—	—	—	<1 ^a	<1 ^a
		quitado	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1 ^a	<1 ^a
pH en la reconstitución	2,9 a 3,5	Sin quitar	3.1	3.2	—	—	—	—	3.1 ^a	3.1 ^a
		quitado	3.2	3.1	3.3	3.1	3.2	3.1	3.1	3.2

Fig. 35

Datos de estabilidad acelerada, CNS para inyección, 25 mg (Lote 025CNS27)																													
Nombre del producto: CNS 7056			Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 ml; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio																										
Lote: 025CNS27			Lote de sustancia farmacéutica: so1261/5																										
			Condiciones de almacenamiento: 40°C/75%																										
			(Tiempo (meses))																										
			Tapón			0			1			2			3			6			9			12					
Pruebas	Humedad Karl-Fisher (% p/p)	Criterios de aceptación NMT 1.5	Sin quitar			0.36			0.47			—			—			—			—			—			—		
			quitado			0.83			1.18			1.00			0.78			1.11			—			1.24 ⁵			0.82		
Contenido del vial de CNS 7056 (mg/vial)	21,3 ± 24,7 mg/vial 92,5 a 107,5 % cantidad nominal		Sin quitar			24,6			24,6			24,4			24,1			24,6			24,3			24,6			24,6		
						98,5			98,4			97,5			96,4			98,3			97,0			98,4					

Fig. 36

Datos de estabilidad acelerada, CNS para inyección, 25 mg (Lote 025CNS27)												
Nombre del producto: CNS 7056		Cierre del contenedor: Viales de cristal, tipo I, 20 mL; tapón de goma de bromobutilo; y camisa de aluminio										
Lote: 025CNS27		Condiciones de almacenamiento: 40°C/75% Lote de sustancia farmacéutica: sol1261/5										
Pruebas	Criterios de aceptación	Tapón	(Tiempo (meses))									
			0	1	2	3	6	9	12			
Conc. En Reconst. (mg/mL)	4.5 to 5.5	Sin quitar	4.6	4.6	4.5	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.9	
Sustancia relacionada (% área)												
CNS 7054X	NMT 1.5%	Sin quitar	1.08	1.15	—	—	—	—	—	—	—	—
RRT 0.68	NMT 0.4%		0.09	0.09	—	—	—	—	—	—	—	—
RRT 0.93	NMT 0.4%		0.12	0.13	—	—	—	—	—	—	—	—
RRT 0.94	NMT 0.4%		0.07	0.08	—	—	—	—	—	—	—	—
RRT 1.31	NMT 0.4%		0.22	0.24	—	—	—	—	—	—	—	—
Total	NMT 2.0%		1.58	1.67	—	—	—	—	—	—	—	—
Rel. Sub. (% área)												
CNS 7054X	NMT 1.5%	quitado	1.08	1.15	1.24	1.25	1.36	1.40	1.51			
RRT 0.68	NMT 0.4%		0.09	0.09	0.11	0.08	0.09	0.08	0.10			
RRT 0.93	NMT 0.4%		0.12	0.13	0.20	0.12	0.13	0.11	0.12			
RRT 0.94	NMT 0.4%		0.07	0.08	^d	0.09	0.10	^d	^d			
RRT 1.31	NMT 0.4%		0.22	0.24	0.24	0.23	0.24	0.23	0.23			
Total	NMT 2.0%		1.58	1.69	1.79	1.77	1.92	1.82	1.96			
Quiral (% R)	NMT 0.5%	Sin quitar	0.16	0.16	—	0.12	0.16	0.15	0.15			
^a	No se conoce si los viales usados para el análisis estaban abiertos o cerrados											
^b	No realizado debido a escaso número de viales almacenados a 40 °C/75 % RH											
^c	No se conoce si los viales usados para el análisis estaban abiertos o cerrados; alineado con los datos de abiertos para facilitar la comparación											
^d	Los picos a RRT 0.93 v 0.94 no se separaron;											
^e	No realizado											

Fig. 37

Pruebas (Especificaciones de liberación y especificación de vida en estantería)	Método	Resultados
Apariencia del producto liofilizado (tapón liofilizado de blanco a blanquecino)	C/TE/8257	<p>25°C/60%RH</p> <p>Tapones liofilizados blanquecinos de todos los viales</p>
Integridad de la solución (en la reconstitución) (una solución clara, de incolora a amarilla pálida libre de partículas visibles)	USP <641>	<p>Todos los viales - una solución de incolora a amarilla pálida, libre de partículas visibles</p>
Tiempo de reconstitución (NMT 2 minutos)	C/TE/8256	<p>Vial 1: 38 secs Vial 2: 30 secs Media : 34 secs</p>
Identidad de CNS7056B por UV (absorbancia máxima a 216±1 nm y 230.5±1 nm)	QC058	NR
Método de retención aquiral por HPLC Identidad CNS7056B (tiempo de retención prácticamente idéntico al estándar de referencia)	ADP104 HPLC aquiral	Tiempo de retención prácticamente idéntico al estándar de referencia
Identidad de CNS7056B por método de retención aquiral por HPLC (tiempo de retención prácticamente idéntico al estándar de referencia)	ADP104 HPLC quiral	Tiempo de retención prácticamente idéntico al estándar de referencia
Esterilidad (Cumple)	USP <71>	Estéril
Partículas sub-visibles ≥10µm : registro ≥25µm : registro	USP <788>	<p>≥10µm : 40 partículas ≥25µm : <1 partícula</p>

NR: prueba no requerida como parte del programa de estabilidad

Fig. 38

Pruebas (Especificaciones de liberación)	Método	Resultados
pH de reconstitución (2.9 – 3.5)	USP<791>	25°C/60%RH Vial 1: pH 3.13 Vial 2: pH 3.15 Media: pH 3.14
Osmolalidad (290 ± 30 mOsmol/Kg)	USP<785>	Vial 1: 289mOsm/Kg Vial 2: 287mOsm/Kg Media: 288mOsm/Kg
Recobrado/contenido en el vial de CNS 7056B (liberación de 21,9 a 24,2 por vial, 95,0-105,0 % de la cantidad fijada) (vida útil 21,3 a 24,7 mg por vial, 92,5-107,5% de la cantidad fijada)	ADP104 HPLC quirál	Vial 1: 23.2 mg Por vial (101,0%) Vial 2: 23.5 mg Por vial (102,2%) Media: 23.4 mg Por vial (101,6 %)
Pureza quirál (% área) (Liberación y vida media NMT 0,5 % enantiómero R)	ADP104 HPLC quirál	0.28%
Humedad por Karl-Fisher (% p/p) (Liberación NMT 1,0 %) (vida media NMTT1,5 %)	ADP104 KF	Vial 1: 0.71% Vial 2: 0.67% Vial 3: 0.67% Media: 0.68%

NR: Prueba no requerida como parte del programa de estabilidad

Fig. 39

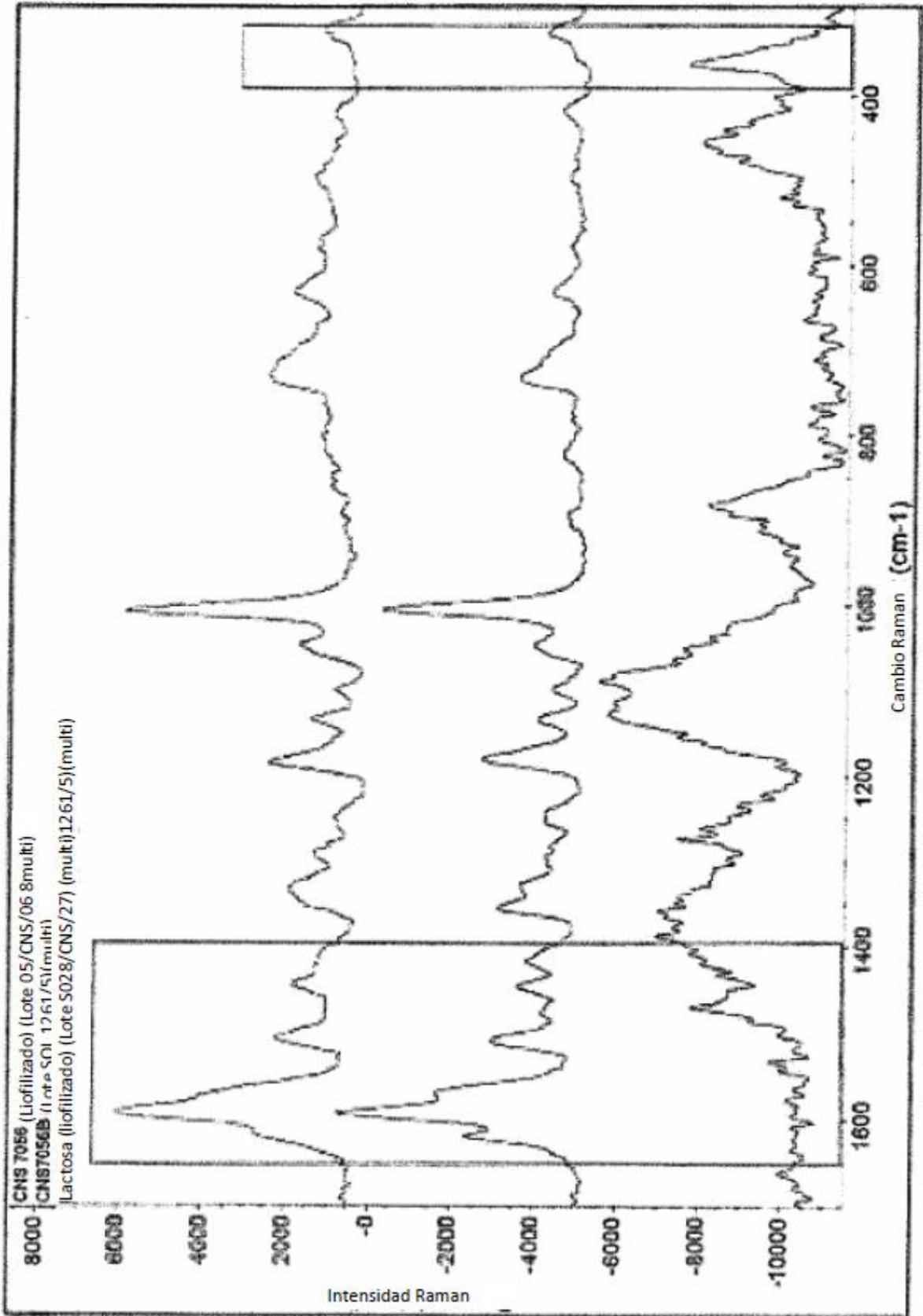


Fig. 40

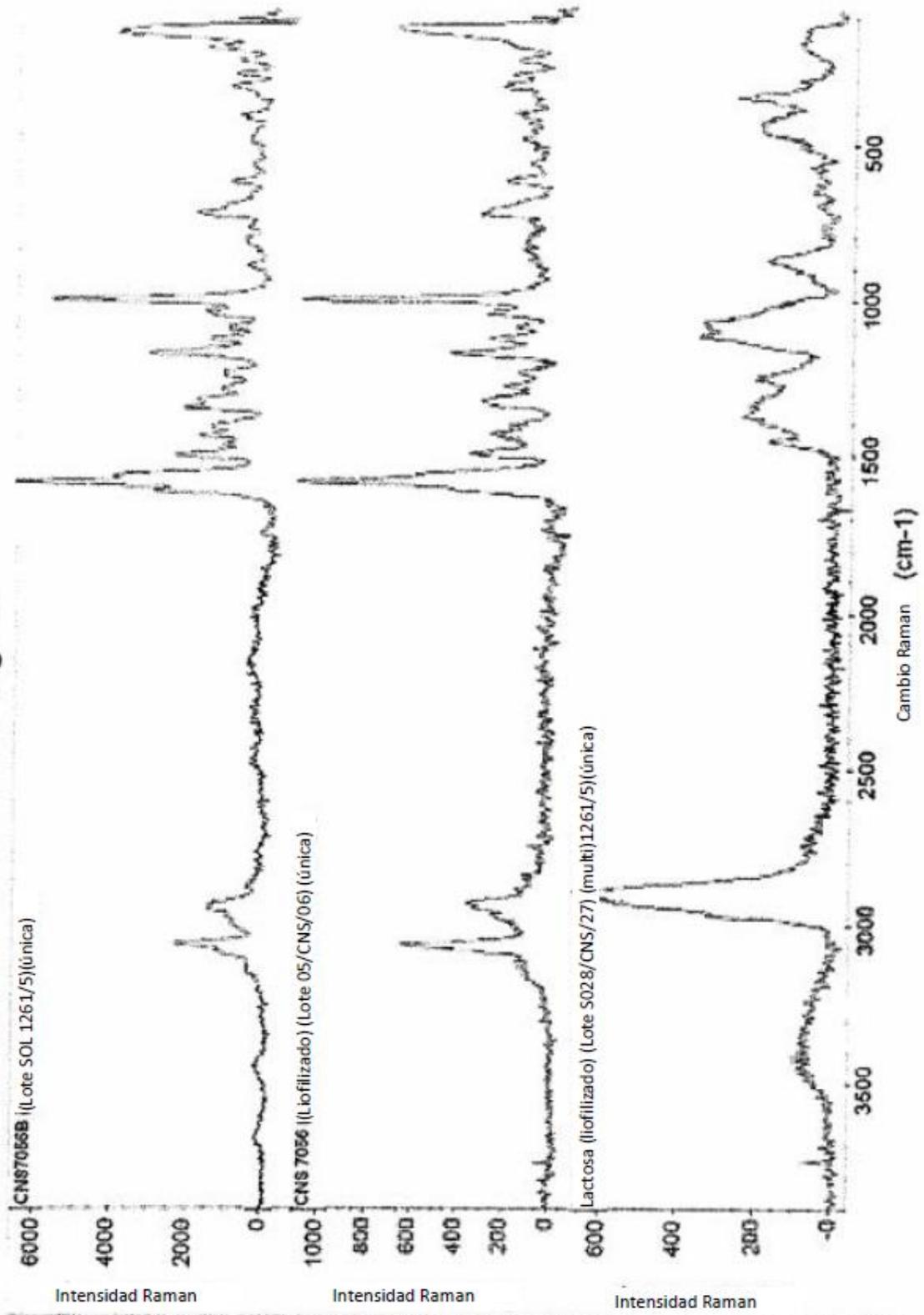


Fig. 41

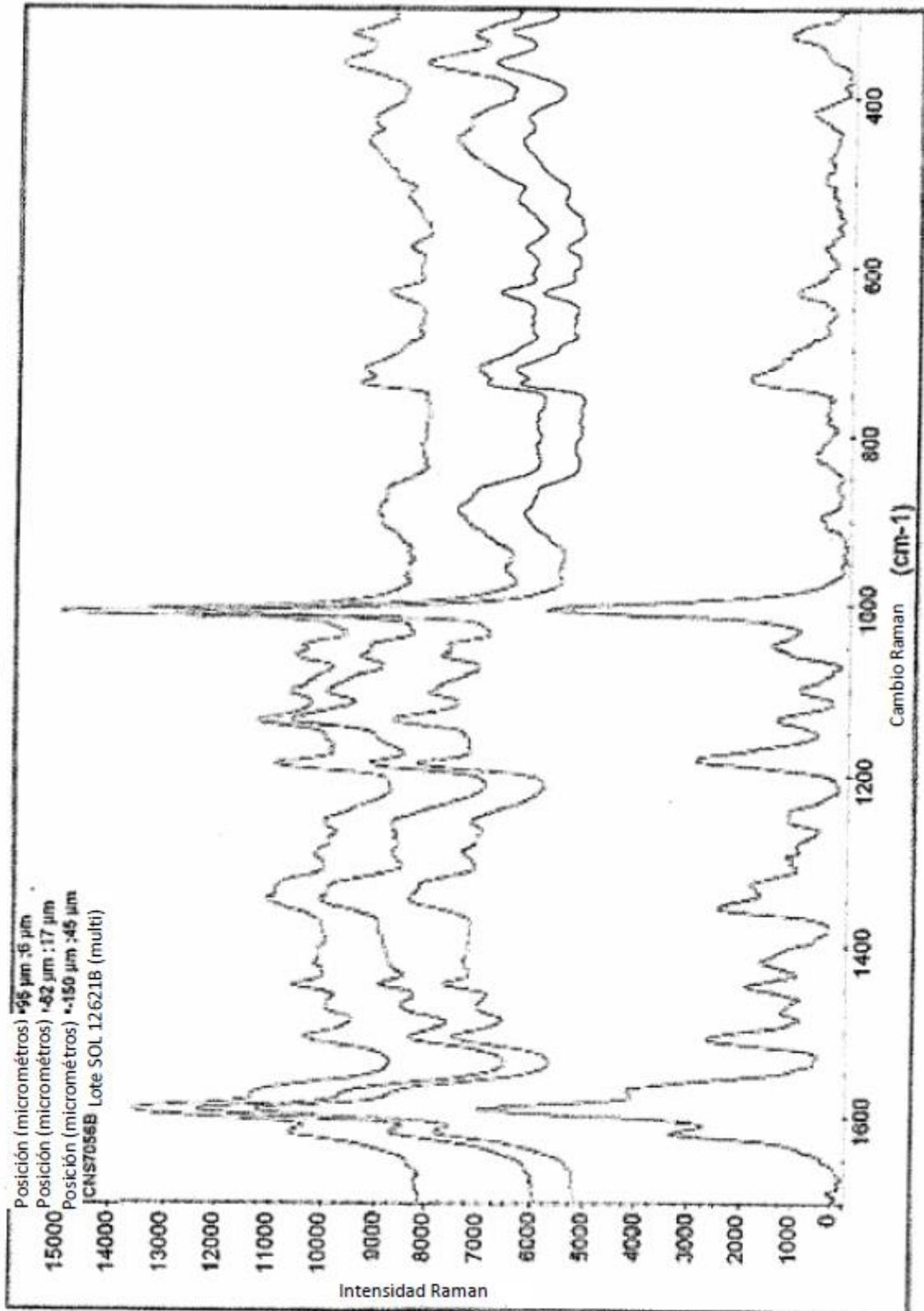


Figura 42

Inicial

Parámetros de prueba	Especificación	12PM529-8-2	12PM529-8-1	PM0237/12	12PM529-9-1
Apariencia	Polvo de blanco a blanquecino	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco
Ensayo (mg/vial)	24.94 – 27.66	25.97	26.11	26.25	N/A
% Ensayo	95%-105%	98.73%	99.29%	99.79%	98.75%
Impurezas totales	2%	0.73%	0.67%	0.48%	0.97%
Impurezas por encima de 0.045%	N/A	0.43%	0.39%	0.32%	0.76%
Humedad	1.5%p/p	0.24%	2.87%	0.34%	2.98%
Tiempo de reconstitución	60 segundos	38.5s	30.5s	34.5s	-
Apariencia después del tiempo de reconstitución	Solución clara de incolora a amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara amarilla muy pálida	Solución clara amarilla pálida	Solución clara incolora	-
XRPD	Supervisar si está presente algún material cristalino	No se detectó material cristalino	No se detectó material cristalino	No se detectó material cristalino	No se detectó material cristalino

Figura 43

4 semanas

Parámetros de prueba	Especificación	12PM529-8-2 (40 °C/75%RH)	12PM529-8-2 (55 °C)	PM0237/12 (40 °C/75%RH)	PM0237/12 (55 °C)	12PM529-9-1 (40 °C/75%RH)	12PM529-9-1 (55 °C)
Apariencia	Polvo de blanco a blanquecino	White Colour free flowing powder	Polvo de color blanco de flujo libre	Polvo de color blanco no de flujo libre	Polvo de color blanco no de flujo libre	Polvo de color blanquecino de flujo libre	Polvo de color gris claro de flujo libre
Ensayo (mg/vial)	24.94 – 27.66	25.64mg/vial	25.72mg/vial	25.65mg/vial	25.72mg/vial	N/A	N/A
% Ensayo	95%-105%	102.56%	102.88%	102.61%	102.88%	95.51%	96.25%
Impurezas totales	2%	0.92%	0.99%	0.61%	0.71%	2.56%	1.94%
Impurezas por encima de 0.045%	N/A	0.69%	0.65%	0.40%	0.53%	2.35%	1.71%
Humedad	1.5%p/p	0.25%	0.36%	0.25%	0.23%	-	-
Tiempo de reconstitución	60 segundos	42.5s	35.0s	35.0s	37.5s	-	-
Apariencia después del tiempo de reconstitución	Solución clara de incolora a amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara amarilla muy pálida, libre de partículas visibles	Solución clara amarilla muy pálida, libre de partículas visibles	Solución clara incolora libre de partículas visibles	Solución clara incolora libre de partículas visibles	-	-
XRPD	Supervisar si está presente algún material cristalino	No se detectó material cristalino	No se detectó material cristalino	No se detectó material cristalino	No se detectó material cristalino	-	-

Figura 44

13 semanas

Parámetros de prueba	Especificación	12PM529-8-2 (40 °C/75%RH)	12PM529-8-1 (40 °C/75%RH)	PM0237/12 (40 °C/75%RH)	12PM529-9-1 (40 °C/75%RH)
Apariencia	Polvo de blanco a blanquecino				
Ensayo (mg/vial)	24.94 – 27.66	25.69mg/vial	23.92mg/vial	25.48mg/vial	N/A
% Ensayo	95%-105%	102.76%	95.67%	101.92%	95.35%
Impurezas totales	2%	0.78%	1.33%	0.57%	3.35%
Impurezas por encima de 0.045%	N/A	0.49%	0.98%	0.41%	3.08%
Humedad	1.5% _{w/p}	0.28%	2.96%	0.28%	-
Tiempo de reconstitución	60 segundos	32.5s	37.5s	37.5s	-
Apariencia después del tiempo de reconstitución	Solución clara de incolora a amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara amarilla muy pálida, libre de partículas visibles	Solución clara incolora libre de partículas visibles	Solución clara incolora libre de partículas visibles	-
XRPD	Supervisar si está presente algún material cristalino	No se detectó material cristalino	No se detectó material cristalino	No se detectó material cristalino	-

Figura 45

L10RS					
Prueba	Tiempo 0	1 mes: 40°C±2°C / 75%±5% RH	3 meses: 40°C±2°C / 75%±5% RH	3 meses: 25°C±2°C / 60%±5% RH	1 mes 55°C
Apariencia del liofilizado	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante, algunos viales muestran grietas	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante, algunos viales muestran grietas	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante, algunos viales muestran grietas	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante, algunos viales muestran grietas	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante, algunos viales muestran grietas
Tiempo de reconstitución (V=4 mL)	30 s	35 s	72 s	63 s	38 s
Apariencia de la solución reconstituida	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles
Osmolalidad	303 mOsm/Kg	-	-	-	-
Contenido de humedad	0.29% (0.30%; 0.28%; 0.29%)	0.69% (0.69%; 0.64%; 0.75%)	0.89% (0.93%; 0.86%; 0.89%)	0.56% (0.62%; 0.51%; 0.53%)	1.02% (1.12%; 0.98%; 0.95%)
Ensayo/contenido HPLC	20.4 mg/vial 102%	20.2 mg/vial 101%	20.1 mg/vial 101%	20.3 mg/vial 102%	20.2 mg/vial 101%
Suma de RS y detalles de RS por HPLC	Total RS = 0.52% CNS7054X = 0.06% RRT 0.66 = 0.04% RRT 0.69 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.32 = 0.22% RRT 1.92 = 0.03%	Total RS = 0.60% CNS7054X = 0.13% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.68 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.31 = 0.25% RRT 1.91 = 0.03%	Total RS = 0.74% CNS7054X = 0.28% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.69 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.31 = 0.24% RRT 1.91 = 0.03%	Total RS = 0.57% CNS7054X = 0.12% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.69 = 0.05% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.31 = 0.23% RRT 1.91 = 0.03%	Total RS = 0.93% CNS7054X = 0.53% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.67 = 0.04% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.31 = 0.23% RRT 1.93 < LOQ

Figura 46

L10R10			
Prueba	Tiempo 0	1 mes 40°C±2°C / 75%±5% RH	1 mes 55°C
Apariencia del liofilizado	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante, bordes irregulares alrededor de la torta	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante, bordes irregulares alrededor de la torta	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante, bordes irregulares alrededor de la torta
Tiempo de reconstitución (V=8 mL)	50 s	45 s	38s
Apariencia de la solución reconstituida	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles
Osmolalidad	616 mOsm/kg	-	-
Contenido de humedad	1.22% (1.29%; 1.16%)	0.71% (0.70%; 0.73%)	1.23% (1.71%*; 0.74%)
Ensayo/contenido HPLC	39.7 mg/vial 99%	39.1 mg/vial 98%	39.4 mg/vial 99%
Suma de RS y detalles de RS por HPLC	Total RS = 0.57% CNS7054X = 0.05% RRT 0.66 = 0.05% RRT 0.69 = 0.07% RRT 0.92 = 0.13% RRT 1.32 = 0.25% RRT 1.92=0.03%	Total RS = 0.61% CNS7054X = 0.13% RRT 0.66 = 0.04% RRT 0.68 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.31 = 0.25% RRT 1.92=0.03%	Total RS = 0.84% CNS7054X = 0.42% RRT 0.67 = 0.03% RRT 0.71 = 0.05% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.97<LOQ (**)

(*) La muestra se fusiona parcialmente

(**) Cambio ligero del RRT, este RS debe compararse con RRT 1,92

Figura 47

		L10R5S87			
Prueba	Tiempo 0	1 mes 40°C±2°C / 75%±5% RH	3 meses 40°C±2°C / 75%±5% RH	3 meses 25°C±2°C / 60%±5% RH	1 mes 55°C
Apariencia del liofilizado	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante, algunos viales muestran bordes irregulares solamente en pequeñas partes de la torta	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante, algunos viales muestran bordes irregulares solamente en pequeñas partes de la torta	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante, algunos viales muestran bordes irregulares solamente en pequeñas partes de la torta	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante, algunos viales muestran bordes irregulares solamente en pequeñas partes de la torta	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante, algunos viales muestran bordes irregulares solamente en pequeñas partes de la torta
Tiempo de reconstitución (V=4 mL)	30 s	38 s	68 s	41 s	40 s
Apariencia de la solución reconstituida	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles
Osmolalidad	303 mOsm/Kg	-	-	-	-
Contenido de humedad	0.56% (0.76%; 0.48%; 0.46%)	0.75% (0.78%; 0.73%; 0.76%)	0.92% (0.87%; 1.07%; 0.80%)	0.64% (0.74%; 0.57%; 0.61%)	1.03% (1.01%; 1.08%; 1.00%)
Ensayo/contenido HPLC	20.7 mg/vial 104%	20.2 mg/vial 101%	20.2 mg/vial 101%	20.2 mg/vial 101%	20.2 mg/vial 101%
Suma de RS y detalles de RS por HPLC	Total RS = 0.55% CNS7054X = 0.06% RRT 0.66 = 0.04% RRT 0.69 = 0.06% RRT 0.92 = 0.13% RRT 1.32 = 0.23% RRT 1.92 = 0.03%	Total RS = 0.61% CNS7054X = 0.16% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.68 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.31 = 0.25% RRT 1.92 = 0.03%	Total RS = 0.74% CNS7054X = 0.28% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.69 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.31 = 0.24% RRT 1.91 = 0.04%	Total RS = 0.57% CNS7054X = 0.12% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.69 = 0.05% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.31 = 0.24% RRT 1.91 = 0.03%	Total RS = 1.10% CNS7054X = 0.69% RRT 0.67 = 0.03% RRT 0.71 = 0.05% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.32 = 0.23% RRT 1.97 <LOQ(*)

(*) Cambio ligero del RRT, este RS debe compararse con RRT 1,92

Figura 48

L20R5 (*)					
Prueba	Tiempo 0	1 mes 40°C±2°C / 75%±5% RH	3 meses 40°C±2°C / 75%±5% RH	3 meses 25°C±2°C / 60%±5% RH	1 mes 55°C
Apariencia del liofilizado	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante (algunas tortas se observaron contraídas)	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante (algunas tortas se observaron contraídas)	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante (algunos viales se observaron carbonizados)
Tiempo de reconstitución (V=5 mL)	30 s	34 s	68 s	59 s	32 s
Apariencia de la solución reconstituida	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles (la torta carbonizada era insoluble)
Osmolalidad	-	-	-	-	-
Contenido de humedad	0.22% (0.19%; 0.23%; 0.22%)	0.37% (0.36%; 0.37%; 5.40% ^{**})	0.76% (0.44%; 1.07% ^(**))	0.63% (1.01%; 4.85% ^(**) ; 0.26%)	0.53% (0.52%; 0.52%; 0.55%)
Ensayo/contenido HPLC	25.5 mg/vial 98%	26.9 mg/vial 103%	25.8 mg/vial 99%	25.6 mg/vial 98%	25.6 mg/vial 98%
Suma de RS y detalles de RS por HPLC	Total RS = 0.58% CNS7054X = 0.07% RRT 0.66 = 0.05% RRT 0.69 = 0.06% RRT 0.92 = 0.12% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.92 = 0.03%	Total RS = 0.69% CNS7054X = 0.25% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.68 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.92 = 0.03%	Total RS = 1.02% CNS7054X = 0.51% RRT 0.61 = 0.03% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.69 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.31 = 0.23% RRT 1.91 = 0.03% RRT 2.07 = 0.03%	Total RS = 1.60% CNS7054X = 1.11% RRT 0.61 = 0.03% RRT 0.66 = 0.04% RRT 0.69 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.31 = 0.23% RRT 1.91 = 0.03% RRT 2.07 < LOQ	Total RS = 1.47% CNS7054X = 1.03% RRT 0.64 = 0.03% RRT 0.67 = 0.03% RRT 0.71 = 0.05% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.32 = 0.23% RRT 1.97 < LOQ (•)

(*) viales del lote clínico A01P310. Viales rechazados después de la inspección; (**) contenido de humedad de una torta contraída. Este resultado no se consideró en el promedio ya que los otros dos resultados se refieren a tortas cuya apariencia no cambia desde el tiempo 0. (***) Muestra con torta contraída. (•) Cambio ligero del RRT, este RS debe compararse con RRT 1,92; (•) (resultado no incluido en el promedio; (**)) Solamente dos viales disponibles para el análisis, los otros viales estaban contraídos.

Figura 49

L4M110R5			
Prueba	Tiempo 0	1 mes 40°C±2°C / 75%±5% RH	1 mes 55°C
Apariencia del liofilizado	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante, algunos viales muestran grietas	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante, algunos viales muestran grietas	Torta contraída amarillenta
Tiempo de (V=4 mL)	40 s	25 s	31 s
Apariencia de la solución reconstituida	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles
Osmolalidad	292 mOsm/Kg	-	-
Contenido de humedad	0.33% (0.34%; 0.33%)	0.69% (0.73%; 0.65%)	1.05% (1.10%; 1.01%)
Ensayo/contenido HPLC	20.6 mg/vial 103%	20.3 mg/vial 102%	20.2 mg/vial 101%
Suma de RS y detalles RS por HPLC	Total RS = 0.56% CNS7054X = 0.07% RRT 0.66 = 0.04% RRT 0.69 = 0.06% RRT 0.92 = 0.13% RRT 1.32 = 0.23% RRT 1.92 = 0.03%	Total RS = 0.66% CNS7054X = 0.20% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.68 = 0.04% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.32 = 0.25% RRT 1.92 = 0.03%	Total RS = 1.33% RRT 0.36 = 0.03% CNS7054X = 0.90% RRT 0.67 = 0.03% RRT 0.71 = 0.05% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.97 < LOQ (*)
L4M110R10			
Prueba	Tiempo 0	1 mes 40°C±2°C / 75%±5% RH	1 mes 55°C
Apariencia del liofilizado	Torta cohesiva blanquecina, borde irregulares alrededor de toda la torta	Torta cohesiva blanquecina, borde irregulares alrededor de toda la torta	Torta contraída amarillenta
Tiempo de (V=8 mL)	50 s	81 s	65 s
Apariencia de la solución reconstituida	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles
Osmolalidad	596 mOsm/Kg	-	-
Contenido de humedad	0.53% (0.54%; 0.52%)	0.95% (0.79%; 1.12%)	0.98% (0.95%; 1.01%)
Ensayo/contenido HPLC	41.0 mg/vial 103%	40.1 mg/vial 100%	39.7 mg/vial 99%
Suma de RS y detalles RS por HPLC	Total RS = 0.55% CNS7054X = 0.06% RRT 0.66 = 0.04% RRT 0.69 = 0.06% RRT 0.92 = 0.12% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.92 = 0.03%	Total RS = 0.61% CNS7054X = 0.16% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.68 = 0.06% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.32 = 0.25% RRT 1.92 < LOQ	Total RS = 1.34% RRT 0.34 = 0.03% RRT 0.36 = 0.03% CNS7054X = 0.88% RRT 0.67 = 0.03% RRT 0.71 = 0.06% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.97 < LOQ (*)

Figura 50

L2M110R5			
Prueba	Tiempo 0	1 mes 40°C±2°C / 75%±5% RH	1 mes 55°C
Apariencia del liofilizado	Torta cohesiva blanquecina, superficie menos brillante que en otras formulaciones, algunos viales muestran bordes irregulares alrededor de toda la torta	Torta cohesiva blanquecina más contraída, bordes irregulares alrededor de toda la torta, superficie menos brillante que otras formulaciones	Torta contraída amarillenta
Tiempo de reconstitución (V=4 mL)	50 s	43 s	45 s
Apariencia de la solución reconstituida	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles
Osmolalidad	329 mOsm/Kg	-	-
Contenido de humedad	0.34% (0.31%; 0.36%)	0.78% (0.82%; 0.73%)	0.83% (0.73%; 0.92%)
Ensayo/contenido HPLC	20.5 mg/vial 103%	20.2 mg/vial 101%	19.9 mg/vial 100%
Suma de RS y detalles RS por HPLC	<u>Total RS = 0.58%</u> CNS7054X = 0.08% RRT 0.66 = 0.05% RRT 0.69 = 0.06% RRT 0.92 = 0.13% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.92 = 0.03%	<u>Total RS = 0.68%</u> CNS7054X = 0.22% RRT 0.61 = 0.03% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.68 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.32 = 0.23% RRT 1.92 = 0.03%	<u>Total RS = 1.76%</u> RRT 0.34 = 0.05% RRT 0.36 = 0.05% CNS7054X = 1.21% RRT 0.64 < LOQ RRT 0.67 = 0.03% RRT 0.71 = 0.06% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.46 = 0.03% RRT 1.97 < LOQ (*)

Figura 51

L2M110R10			
Prueba	Tiempo 0	1 mes 40°C±2°C / 75%±5% RH	1 mes 55°C
Apariencia del liofilizado	Torta cohesiva blanquecina, superficie brillante, bordes irregulares alrededor de toda la torta, torta contraída, superficie menos brillante que en otras formulaciones	Torta cohesiva blanquecina más contraída, bordes irregulares alrededor de toda la torta, superficie menos brillante que otras formulaciones	Torta contraída amarillenta
Tiempo de reconst. (V=8 mL)	62 s	81 s	54 s
Apariencia de la solución reconst.	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles	Solución clara, amarilla pálida libre de partículas visibles
Osmolalidad	648 mOsm/Kg	-	-
Contenido de humedad	1.03% (1.16%; 0.91%)	1.00% (0.92%; 1.08%)	0.95% (0.96%; 0.94%)
Ensayo/contenido HPLC	40.6 mg/vial 102%	40.5 mg/vial 101%	39.8 mg/vial 100%
Suma de RS y detalles RS por HPLC	Total RS = 0.58% CNS7054X = 0.07% RRT 0.66 = 0.04% RRT 0.69 = 0.07% RRT 0.92 = 0.12% RRT 1.32 = 0.25% RRT 1.92 = 0.03%	Total RS = 0.72% CNS7054X = 0,25% RRT 0,61 = 0,03% RRT 0.66 = 0,03% RRT 0.68 = 0,05% RRT 0.92 = 0,11% RRT 1.32 = 0,25% RRT 1.92 < LOQ	Total RS = 2.23% RRT 0,34 = 0.04% RRT 0,36 = 0.05% CNS7054X = 1.65% RRT 0.64 = 0.03% RRT 0.67 = 0.03% RRT 0.71 = 0.07% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.97 < LOQ (*)

(*) Cambio ligero en el RRT, este RS debe compararse con RRT 1,92

Figura 52

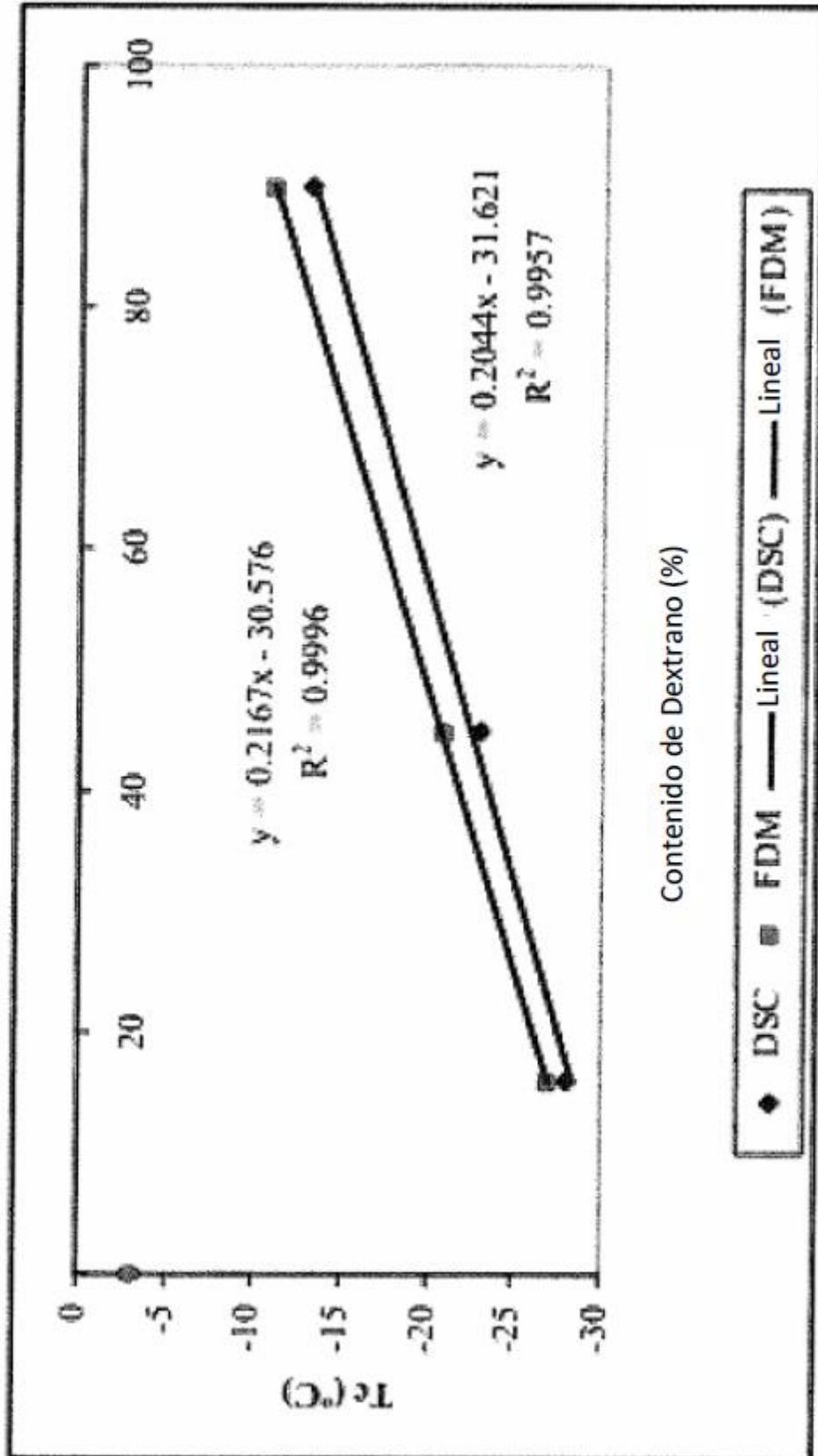


Figura 53

