(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 663 817**

(51) Int. CI.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61L 2/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2015 PCT/EP2015/054021**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15128418**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2015 E 15712064 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 3110399**

(54) Título: **Proceso para producir una disolución inyectable estable de noradrenalina a baja concentración**

(30) Prioridad:

27.02.2014 IT MI20140306

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2018

(73) Titular/es:

SINTETICA S.A. (100.0%)
Via Penate, 5
6850 Mendrisio, CH

(72) Inventor/es:

MITIDIERI, AUGUSTO;
DONATI, ELISABETTA y
CARONZOLO, NICOLA

(74) Agente/Representante:

RUO , Alessandro

Observaciones :

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

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

Proceso para producir una disolución inyectable estable de noradrenalina a baja concentración

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a un proceso para producir una disolución inyectable estable de noradrenalina a baja concentración.

[0002] La presente invención se origina en el campo de la tecnología farmacéutica y los procesos industriales para la producción de ingredientes activos.

[0003] De modo específico, la presente invención se refiere a un proceso para producir una disolución inyectable que contiene noradrenalina a baja concentración como ingrediente activo, y disoluciones inyectables muy estables de noradrenalina a baja concentración que se obtienen generalmente con este proceso.

Estado de la técnica

[0004] La noradrenalina o norepinefrina es una catecolamina o un compuesto de amina con una estructura similar a la del catecol y que tiene la fórmula química $C_8H_{11}NO_3$.

[0005] Desde el punto de vista fisiológico, la noradrenalina es un mediador químico con acción simpatomimética sobre la transmisión de impulsos nerviosos en las zonas de unión neuroefectoras del sistema nervioso simpático. La noradrenalina se libera en las terminaciones nerviosas ortosimpáticas (o simpáticas) postganglionares y en la médula adrenal, y actúa sobre ambos tipos de receptores adrenérgicos responsables de la acción de simpatomiméticos al nivel de diversos órganos efectores, pero con predominio de las acciones de tipo alfa.

[0006] Desde el punto de vista farmacológico, la noradrenalina realiza muchas actividades, principalmente confinadas al nivel del aparato circulatorio. Provoca la vasoconstricción arteriolar con aumento de la resistencia periférica y la presión sanguínea.

[0007] La noradrenalina no produce efectos particularmente evidentes en el corazón, pero puede provocar, a través de vías reflejas, una disminución de la frecuencia cardíaca a través de un reflejo vago. La noradrenalina también produce una relajación moderada del músculo liso bronquial y del músculo gastrointestinal y una acción modesta a nivel del sistema nervioso central y del círculo cerebral.

[0008] Desde el punto de vista terapéutico, se emplea por sus efectos presores en trastornos de hipotensión aguda, en particular si vienen acompañados de pérdida de tono vascular periférico.

[0009] Generalmente, la noradrenalina tiene un periodo de acción muy corto, porque esta molécula es rápidamente inactivada en el cuerpo a través de dos vías metabólicas: la desaminación oxidativa, llevada a cabo por la oxidasa, y la metilación, llevada a cabo por la metiltransferasa.

[0010] La noradrenalina se administra habitualmente forma de una disolución, mediante una infusión lenta intravenosa, y se emplea en el caso de colapso cardiovascular, en estados de choque asociados con una baja resistencia periférica, el denominado choque séptico, y para restablecer y mantener los niveles de presión sanguínea fisiológicos.

[0011] En el mercado están disponibles disoluciones de noradrenalina para inyección a una concentración de 1 mg/ml.

[0012] La noradrenalina, al igual que las catecolaminas en general, presenta el inconveniente de ser una sustancia fácilmente descomponible cuando se expone al oxígeno del aire. Tras ponerse en contacto con el oxígeno, la noradrenalina se descompone produciendo subproductos de quinona, es decir, compuestos que imparten una coloración intensa a la disolución farmacéutica, con lo que destacan la desnaturalización del principio activo.

[0013] En la práctica de la tecnología farmacéutica, este problema se soluciona al menos parcialmente añadiendo agentes antioxidantes y/o conservantes a las disoluciones de noradrenalina inyectables.

[0014] Los sulfitos son agentes antioxidantes que se emplean habitualmente para estabilizar disoluciones de noradrenalina inyectables. Sin embargo, el uso de sulfitos también presenta inconvenientes, puesto que su presencia dentro de formulaciones farmacéuticas se asocia con un mayor riesgo de desarrollar reacciones alérgicas o de sensibilización.

[0015] Además, los sulfitos en una disolución acuosa tienden a interaccionar con la adrenalina a través de reacciones de adición. Estas reacciones se aceleran debido a la exposición de la disolución al calor, tal como es el

caso en el tratamiento de esterilización a alta temperatura de disoluciones inyectables.

[0016] Para solucionar estos problemas se han adoptado procesos para la producción de disoluciones inyectables de noradrenalina que aprovechan las tecnologías de envasado a un vacío elevado.

[0017] Sin embargo, las tecnologías disponibles han demostrado no ser adecuadas, en particular cuando se aplican a procesos en los que la etapa de esterilización final de la disolución se realiza a alta temperatura. De hecho, estas condiciones aumentan los riesgos de deterioro del principio activo. La presencia de oxígeno o incluso oligoelementos en la disolución inyectable es suficiente para desnaturalizar la noradrenalina contenida en la disolución acuosa.

[0018] La solicitud de patente de EE. UU. n.º de serie 2005/070613 A1 describe un proceso para la fabricación de disoluciones inyectables que contienen de noradrenalina de 0,004 a 0,20 mg/ml, y dicho proceso comprende las etapas a) a e), en las que, aunque en la etapa b) el pH se ajusta 3,1, no se describe la adición de HCl para dicho ajuste del pH.

[0019] La solicitud US 2004/054012 A1 describe, en términos generales, procesos para la preparación de disoluciones inyectables de ingredientes activos susceptibles a la oxidación, tales como noradrenalina, y dichos procesos comprenden las etapas de disolver el agente en agua desoxigenada o desgasificada, distribuir la disolución en una corriente de nitrógeno, esterilizar la disolución y ajustar el pH de la disolución.

[0020] En la solicitud de patente FR 2 880 807 A1 y en la publicación Parry T. J. *et al*., "Physical and chemical considerations in the *in vitro* calibration of microdialysis probes for biogenic amine neurotransmitters and metabolites", Journal of Neuroscience Methods, Elsevier Science Publisher B. V., Ámsterdam, Países Bajos, vol. 32, n.º 3,1 de junio de 1990, pp. 175-183, se describen procesos, en términos generales, para la preparación de disoluciones inyectables de noradrenalina, y dichos procesos comprenden las etapas de disolver la catecolamina en agua desoxigenada o desgasificada para reducir la oxidación de la noradrenalina.

[0021] En la actualidad, son necesarias tecnologías para la producción de disoluciones inyectables de noradrenalina a baja concentración para un uso médico que sean estables y fáciles de fabricar.

[0022] Uno de los objetos de la presente invención es proporcionar un proceso para producir una disolución inyectable de noradrenalina con una baja concentración del ingrediente activo, que es estable y presenta una mejor aceptación y perfil de seguridad para el paciente.

[0023] Otro objeto es proporcionar una disolución inyectable de noradrenalina a baja concentración que es muy estable y no contiene agentes conservantes o agentes alergénicos antioxidantes, tales como sulfitos.

Sumario de la invención

[0024] El solicitante ha descubierto que puede obtenerse una disolución de noradrenalina para inyección, que es particularmente estable incluso en ausencia de conservantes y antioxidantes, adoptando una combinación de condiciones específicas en el campo de la tecnología de producción de productos farmacéuticos.

[0025] Según un aspecto general, la invención se refiere a un proceso para producir una disolución de noradrenalina inyectable a baja concentración que es muy estable en ausencia de agentes antioxidantes o conservantes, según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

[0026] Según este primer aspecto, se proporciona un proceso para producir una disolución de noradrenalina inyectable a baja concentración que comprende las siguientes etapas:

a. disolver la noradrenalina y opcionalmente un excipiente en agua desoxigenada o desgasificada,
b. ajustar el pH de la disolución resultante añadiendo ácido clorhídrico hasta alcanzar un valor en el intervalo de 3,2-3,6,
c. filtrar la disolución de noradrenalina resultante en una corriente de gas inerte,
d. distribuir la disolución en una corriente de un gas inerte,
e. esterilizar la disolución.

[0027] En el proceso de la invención, la oxidación de la noradrenalina se evita sustancialmente empleando agua desgasificada o desoxigenada, generalmente burbujeando o soplando una corriente de gas inerte y realizando las posteriores etapas en ausencia sustancial de aire u oxígeno, mediante el uso de un gas inerte.

[0028] Las condiciones previamente indicadas, combinadas con unos valores ácidos de pH de la disolución de noradrenalina seleccionados del intervalo de 3,2 a 3,6, en particular de 3,3 a 3,6, evitan o sustancialmente reducen la aparición de la oxidación y/o la racemización de la noradrenalina, evitando así su desnaturalización y la formación del isómero dextrorrotatorio, que tiene una actividad terapéutica reducida.

[0029] Los inventores han descubierto que, en las condiciones del proceso específicas según la invención, la disolución de noradrenalina obtenida tiene una estabilidad al menos igual a la de una disolución inyectable de igual concentración de noradrenalina a la que se le han añadido sulfitos, según la técnica anterior, al mismo tiempo que se evitan los riesgos asociados con el uso de conservantes.

[0030] Además, el solicitante ha descubierto que la racemización se produce a unos valores de pH menores que 3, mientras que casi no se produce a los valores seleccionados según la invención.

[0031] A la inversa, el solicitante ha descubierto que la incidencia de fenómenos oxidativos que conducen a la formación del producto principal de la degradación, es decir, arterenona, aumenta a unos valores de pH mayores que 4.

[0032] Según otro aspecto, la presente invención proporciona una disolución de noradrenalina inyectable que es estable, está sustancialmente exenta de conservantes, agentes complejantes y/o agentes antioxidantes, según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 9-16.

[0033] En ciertas realizaciones de la invención, la noradrenalina es noradrenalina básica o una sal de noradrenalina farmacéuticamente aceptable, tal como tartrato o bitartrato o bitartrato monohidrato de noradrenalina.

[0034] Según algunas realizaciones, la disolución de noradrenalina estable se obtiene mediante el proceso descrito anteriormente.

[0035] Según algunas realizaciones preferidas, la disolución inyectable tiene una baja concentración de noradrenalina, en el intervalo de 0,04 mg/ml a 0,20 mg/ml.

[0036] Según otro aspecto, se proporciona una disolución inyectable estable con un contenido en noradrenalina en el intervalo de 0,04 mg/ml a 0,20 mg/ml, para su uso en medicina, en particular para el tratamiento del colapso circulatorio cardíaco, en estados de choque asociados con bajas resistencias periféricas o para restablecer y/o mantener los niveles de presión sanguínea fisiológicos.

[0037] Según otro aspecto, se proporciona una disolución de noradrenalina inyectable estable para su uso en el tratamiento del colapso circulatorio cardíaco, en especial en estados de choque asociados con bajas resistencias periféricas o para restablecer y/o mantener los niveles de presión sanguínea fisiológicos, en la que se administra una cantidad eficaz de una disolución inyectable de noradrenalina que es estable, está sustancialmente exenta de agentes conservantes y/o antioxidantes, según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 9-16 adjuntas. Generalmente, la disolución de noradrenalina estable de la invención se administra mediante inyección intravenosa o intra-arterial. En ciertas realizaciones, se proporciona una infusión de una cantidad terapéuticamente activa de la anterior disolución de noradrenalina estable según la invención.

Descripción detallada de la invención

[0038] El solicitante ha identificado un proceso para producir disoluciones inyectables de noradrenalina, en particular a bajas concentraciones, que son particularmente adecuadas en ausencia de agentes antioxidantes, conservantes y/o complejantes.

[0039] Así, según ciertos aspectos, la invención se refiere a un proceso para la producción de una disolución inyectable de noradrenalina, en particular con un contenido en noradrenalina de 0,04 a 0,20 mg/ml, que comprende las siguientes etapas:

a. disolver la noradrenalina y opcionalmente un excipiente en agua desoxigenada o desgasificada para obtener una disolución de noradrenalina,
b. ajustar el pH de la disolución de noradrenalina añadiendo una disolución acuosa de ácido clorhídrico hasta alcanzar un pH de 3,2 a 3,6,
c. filtrar la disolución de noradrenalina resultante de la etapa b. en una corriente de gas inerte, generalmente nitrógeno,
d. distribuir la disolución de noradrenalina de la etapa c. en una corriente de gas inerte, generalmente nitrógeno,
e. esterilizar la disolución de noradrenalina obtenida en la etapa d.

[0040] Según algunas realizaciones de la invención, la etapa de disolución incluye disolver de 0,04 a 0,20 mg de noradrenalina por ml de agua de infusión.

[0041] Generalmente, el agua empleada para preparar la disolución es agua desgasificada o desaireada, destilada, estéril y apirógena para un uso farmacéutico.

[0042] Según algunas realizaciones, el agua desoxigenada o desgasificada se obtiene soplando o burbujeando una corriente de un gas inerte, generalmente con una base de nitrógeno o un gas noble, tal como argón.

[0043] En el proceso de la invención puede emplearse cualquier gas inerte, tal como nitrógeno, argón y sus mezclas, para retirar el oxígeno o el aire en una o más de las etapas y para limitar los riesgos de oxidación de la noradrenalina contenida en la disolución acuosa inyectable.

[0044] Generalmente, en la etapa a) la noradrenalina y cualquier excipiente opcional se disuelven en agua para preparaciones farmacéuticas estériles, por ejemplo, desaireada o desgasificada mediante burbujeo o soplado de un gas inerte. La disolución puede realizarse dentro de un recipiente inerte adecuado, en el que el aire o el oxígeno se han eliminado mediante el paso de un gas inerte.

[0045] Durante la disolución de la noradrenalina puede soplarse un gas inerte en el recipiente o tanque de la disolución para eliminar cualquier oxígeno residual.

[0046] Según algunas realizaciones, tras completar la etapa del proceso a), la disolución inyectable de noradrenalina obtenida tiene un contenido en oxígeno residual igual o menor que 100 ppb.

[0047] En la etapa del proceso b), el pH de la disolución acuosa de noradrenalina se ajusta con precisión dentro del intervalo seleccionado de 3,2 a 3,6, preferiblemente dentro del intervalo de pH de 3,3 a 3,6, en particular hasta que se alcanza un valor cercano a 3,4, por ejemplo, generalmente añadiendo HCl 1 N, para estabilizar aún más la disolución y reducir la degradación de la noradrenalina.

[0048] En efecto, el solicitante ha verificado que unos valores de pH de la disolución mayores que 3,6 provocan un aumento en la formación de arterenona, mientras que unos valores de pH menores que 3,2 tienen mayor incidencia en la aparición de d-noradrenalina.

[0049] De modo inesperado se ha observado que, incluso una pequeña variación o ajuste del valor del pH de la disolución inyectable de noradrenalina de 3,1 a 3,2, aún más y especialmente de 3,1 a 3,3, provoca una significativa reducción o ausencia de la racemización de la noradrenalina a d-noradrenalina y un aumento en la actividad terapéutica, así como en la estabilidad de la disolución inyectable.

[0050] Por tanto, las condiciones específicas del proceso de la invención minimizan la formación de arterenona, el principal producto de la degradación de la noradrenalina y del enantiómero de d-noradrenalina, que presenta una menor actividad terapéutica.

[0051] La etapa c) de filtración del proceso se realiza haciendo pasar la disolución que contiene noradrenalina a través de un filtro del tipo empleado para la esterilización. El paso de la disolución de noradrenalina a través del filtro puede acelerarse soplando una corriente de gas inerte que actúa como vehículo.

[0052] Los filtros adecuados son los que se emplean en la tecnología farmacéutica para la preparación de disoluciones inyectables estériles.

[0053] En la etapa d), la disolución de noradrenalina se distribuye en recipientes adecuados, tales como viales o ampollas despirogenadas, preferiblemente en presencia de un gas inerte, generalmente nitrógeno, para minimizar el volumen de oxígeno residual en la parte superior de la botella sellada y para evitar la aparición de efectos oxidativos que puedan afectar a la estabilidad de la propia disolución.

[0054] Llevando a cabo ambas etapas c) y d), respectivamente, para la filtración y el rellenado en una corriente de nitrógeno se cumple el propósito principal de mantener los valores del oxígeno residual en la disolución inyectable de noradrenalina a unos valores muy bajos o eliminar el oxígeno.

[0055] En algunas realizaciones, al final de la etapa d), la disolución inyectable de noradrenalina obtenida tiene un contenido en oxígeno residual igual o menor que 100 ppb.

[0056] La etapa de esterilización de la disolución de noradrenalina diluida puede realizarse mediante un calentamiento, generalmente a unas temperaturas mayores que 100 °C, durante un tiempo suficiente para la esterilización, preferiblemente igual o mayor que 15 minutos.

[0057] De modo sorprendente, la disolución inyectable de noradrenalina a baja concentración resultó estable después de una esterilización durante 15 minutos a 121 °C.

[0058] Los inventores han descubierto que la ausencia sustancial de aire u oxígeno y la corrección del pH de la disolución hasta un valor en el intervalo de 3,2 a 3,6, en particular cerca de 3,4 unidades, aumenta la estabilidad de la disolución de noradrenalina, lo cual permite el almacenamiento a temperatura ambiente durante largos periodos de tiempo de hasta 6 meses.

[0059] Según algunos aspectos de la invención, las etapas del proceso de fabricación se realizan en entornos estériles para evitar la contaminación bacteriana de la disolución de noradrenalina.

[0060] Según otro aspecto, la presente invención proporciona una disolución inyectable de noradrenalina según la reivindicación 9.

[0061] En algunas realizaciones, la disolución inyectable estable de noradrenalina está sustancialmente exenta de agentes conservantes y/o antioxidantes, y la concentración de noradrenalina está entre 0,04 y 0,2 mg/ml, y el pH está entre 3,2 y 3,6, preferiblemente entre 3,3 y 3,6 ajustándose con ácido clorhídrico.

[0062] Dentro del alcance de la invención, la expresión "sustancialmente exenta de agentes conservantes y/o antioxidantes" significa que los agentes conservantes y/o antioxidantes, si están presentes, lo están en forma de impurezas, generalmente en una cantidad menor que 0,005% en peso, determinada mediante HPLC-MS.

[0063] En algunas realizaciones, la disolución inyectable de noradrenalina está exenta de agentes conservantes y/o antioxidantes.

[0064] Generalmente, la disolución inyectable estable es una disolución con una base de agua y puede obtenerse mediante un proceso según una cualquiera de las realizaciones previamente descritas.

[0065] Según algunas realizaciones, la disolución inyectable de la invención contiene un excipiente, generalmente NaCl, en particular a una concentración en el intervalo de 8,2 a 8,6 mg/ml, por ejemplo, igual a 8,4 mg/ml.

[0066] La disolución inyectable de la invención tiene un contenido particularmente bajo de oxígeno disuelto en el agua disolvente, generalmente menor que 100 ppb.

[0067] Según algunas realizaciones, la disolución inyectable de noradrenalina estable de la invención contiene menos del 0,05% en peso de arterenona. Según estas y otras realizaciones de la invención, la disolución inyectable de noradrenalina estable de la invención tiene un pH ácido seleccionado en el intervalo de 3,2 a 3,6, preferiblemente de 3,3 a 3,6, y puede tener un contenido en el enantiómero de d-noradrenalina igual o menor que 5% en peso, con respecto al peso total del principio activo (noradrenalina en una de sus formas activas) presente en la disolución.

[0068] En algunas realizaciones, la disolución inyectable de la invención tiene un valor de pH de 3,3 a 3,6, y un contenido en el enantiómero de d-noradrenalina igual o menor que 2% en peso o 1% en peso, con respecto al peso total de la noradrenalina presente en la disolución.

[0069] Según algunas realizaciones, la noradrenalina contenida en la disolución inyectable está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bitartrato.

[0070] La disolución inyectable de noradrenalina tiene una estabilidad sorprendente, incluso a altas temperaturas. Los inventores han realizado estudios sobre la estabilidad a 40 ℃ con disoluciones inyectables de noradrenalina y han descubierto que, en estas condiciones de temperatura, la estabilidad dura al menos 3 meses.

[0071] Con la presente invención, los inventores han logrado algunas ventajas significativas que incluyen un sorprendente aumento en la estabilidad de disoluciones inyectables con una concentración de 0,04 a 0,2 mg/ml y unos niveles sorprendentemente bajos de impurezas con un pH de 3,2-3,6, en particular de 3,3 a 3,6, que determinan un aumento significativo en el perfil de seguridad del producto.

[0072] Además la disolución de noradrenalina a baja concentración es sorprendentemente estable a temperatura ambiente durante al menos 6 meses.

[0073] Generalmente, las disoluciones inyectables de noradrenalina a baja concentración de la invención se introducen en recipientes estériles, tales como viales o ampollas, en una atmósfera modificada, por ejemplo en presencia de un gas inerte que contiene básicamente nitrógeno y/o argón.

[0074] Según otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende noradrenalina en una cantidad de 0,04 a 0,2 mg/ml obtenida mediante un proceso según una cualquiera de las realizaciones previamente descritas, y un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0075] Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen sustancias que se emplean habitualmente en las técnicas de producción de productos farmacéuticos y dispositivos médicos.

[0076] La presente invención reivindica la prioridad de la solicitud de patente italiana MI2014A000306 del 27 de febrero de 2014, cuyo contenido se incorpora en su totalidad en la presente como referencia.

[0077] La presente invención se describe a continuación con referencia a los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

[0078] Se estudiaron 4 disoluciones diluidas de noradrenalina a diferente concentración:

una disolución diluida que contiene 0,04 mg/ml (2 mg/50 ml) de noradrenalina,
una disolución diluida que contiene 0,06 mg/ml (3 mg/50 ml) de noradrenalina,
una disolución diluida que contiene 0,12 mg/ml (6 mg/50 ml) de noradrenalina,
una disolución diluida que contiene 0,20 mg/ml (10 mg/50 ml) de noradrenalina.

[0079] Las disoluciones de noradrenalina se prepararon utilizando agua desoxigenada mediante nitrificación (oxígeno residual <100 ppb).

[0080] Las disoluciones de noradrenalina se obtuvieron con un proceso que implica las siguientes etapas esquemáticas:

a) disolver el principio activo y los excipientes en agua desoxigenada mediante desgasificación en una corriente de nitrógeno,
b) filtrar la disolución en una corriente de nitrógeno,
c) distribuir la disolución en una corriente de nitrógeno,
d) esterilizar los viales a 121 ºC durante 15 minutos.

[0081] Después de cargar el mezclador, el agua para inyección se desgasificó mediante ebullición y después se enfrió hasta 25 ºC. Se añadieron cloruro de sodio y bitartrato de noradrenalina en ese orden. La disolución se mantuvo en agitación, manteniendo una corriente constante de nitrógeno durante 10 minutos.

[0082] Después de 10 minutos se midió el valor de pH de la disolución y se corrigió con ácido clorhídrico 1 N hasta que alcanzó un valor de pH de 3,4 unidades, en cualquier caso dentro del intervalo de 3,2-3,6.

	2 mg/50 ml	3 mg/50 ml	6 mg/50 ml	10 mg/50 ml
pH	3,4	3,5	3,4	3,5

[0083] La disolución se filtró bajo una presión de nitrógeno en una corriente de nitrógeno y se distribuyó en botellas de vidrio transparente de 50 ml. Después las botellas se sometieron a una esterilización final en un autoclave bajo condiciones de máxima capacidad destructiva (121 ºC durante 15 minutos).

[0084] Los ensayos realizados con los viales después de la esterilización produjeron los siguientes resultados:

	2 mg/50 ml	3 mg/50 ml	6 mg/50 ml	10 mg/50 ml
Color y transparencia	conforme	conforme	conforme	conforme
pH de la disolución	3,4	3,5	3,4	3,5
Titulación de noradrenalina (HPLC)	99,3%	99,2%	98,8%	98,7%
Titulación de arterenona (HPLC)	No detectada	No detectada	No detectada	<0,05%
Titulación de impurezas (HPLC)	No detectadas	No detectadas	<0,05%	<0,05%

EJEMPLO 2

Estabildad de las disoluciones de noradrenalina diluidas

[0085] Estabilidad: Se colocaron 4 lotes con una concentración de noradrenalina, respectivamente, de 0,04 mg/ml, 0,06 mg/ml, 0,12 mg/ml y 0,20 mg/ml, a 25 ºC y 40 ºC.

[0086] Después de 6 meses a 25 ºC y de 3 meses a 40 ºC, las disoluciones permanecieron sin cambios desde el punto de vista físico-químico. La titulación de noradrenalina permanece por encima de 90%. La impureza de arterenona siempre fue menor del 0,2% y el total de otras impurezas fue menor que 0,5%. La concentración del enantiómero siempre permanece menor que 10%.

EJEMPLO 3

[0087]

Disoluciones inyectables de noradrenalina a baja concentración

Noradrenalina 0,04 mg/ml	**Pro 1 ml**	**Pro 50 ml**
Bitartraro de noradrenalina	0,08* mg	4,00* mg
Cloruro de sodio	8,4 mg	420,0 mg
Ácido clorhídrico	c.s. hasta pH 3,3-3,6	c.s. hasta pH 3,3-3,6
Agua para inyección	hasta 1 ml	hasta 50 ml
* Se corresponde respectivamente a 0,04 mg y 2,00 mg de noradrenalina básica.		

EJEMPLO 4

[0088]

Disoluciones inyectables de noradrenalina a baja concentración

Noradrenalina 0,06 mg/ml	**Pro 1 ml**	**Pro 50 ml**
Bitartraro de noradrenalina	0,12* mg	6,00* mg
Cloruro de sodio	8,4 mg	420,0 mg
Ácido clorhídrico	c.s. hasta pH 3,2-3,6	c.s. hasta pH 3,2-3,6
Agua para inyección	hasta 1 ml	hasta 50 ml
* Se corresponde respectivamente a 0,06 mg y 3,00 mg de noradrenalina básica.		

EJEMPLO 5

[0089]

Disoluciones inyectables de noradrenalina a baja concentración

Noradrenalina 0,12 mg/ml	**Pro 1 ml**	**Pro 50 ml**
Bitartraro de noradrenalina	0,24* mg	12,00* mg
Cloruro de sodio	8,4 mg	420,0 mg
Ácido clorhídrico	c.s. hasta pH 3,2-3,6	c.s. hasta pH 3,2-3,6
Agua para inyección	hasta 1 ml	hasta 50 ml
* Se corresponde respectivamente a 0,12 mg y 6,00 mg de noradrenalina básica.		

EJEMPLO 6

[0090]

Disoluciones inyectables de noradrenalina a baja concentración

Noradrenalina 0,2 mg/ml	**Pro 1 ml**	**Pro 50 ml**
Bitartraro de noradrenalina	0,40* mg	20,0* mg
Cloruro de sodio	8,4 mg	420,0 mg
Ácido clorhídrico	c.s. hasta pH 3,3-3,6	c.s. hasta pH 3,3-3,6
Agua para inyección	hasta 1 ml	hasta 50 ml
* Se corresponde respectivamente a 0,20 mg y 10,0 mg de noradrenalina básica.		

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir una disolución inyectable estable que contiene noradrenalina de 0,04 a 0,20 mg/ml, **que se caracteriza porque** incluye las siguientes etapas:

a. disolver la noradrenalina y opcionalmente un excipiente en agua desoxigenada o desgasificada para obtener una concentración de noradrenalina de 0,04 a 0,20 mg/ml,
b. ajustar el pH de la disolución resultante añadiendo ácido clorhídrico hasta alcanzar un valor en el intervalo de 3,2 a 3,6,
c. filtrar la disolución de noradrenalina resultante en una corriente de gas inerte,
d. distribuir la disolución de noradrenalina en una corriente de un gas inerte,
e. esterilizar la disolución de noradrenalina.

2. Un proceso según la reivindicación 1, en el que el agua desoxigenada o desgasificada se obtiene soplando o burbujeando una corriente de un gas inerte.

3. Un proceso según la reivindicación 2, en el que el agua se desoxigena soplando o burbujeando una corriente de un gas inerte que tiene un contenido en oxígeno menor que 100 ppb.

4. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho gas inerte se selecciona de nitrógeno, argón o una de sus mezclas.

5. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que en la etapa b, el valor del pH está en el intervalo de 3,3 a 3,6.

6. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el excipiente disuelto en la etapa a) es cloruro de sodio.

7. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la etapa a) comprende agitar la disolución de noradrenalina en una corriente de nitrógeno.

8. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la etapa de esterilización e) se realiza con calentamiento.

9. Una disolución de noradrenalina inyectable estable con una cantidad de agentes conservantes y/o antioxidantes menor que 0,005% en peso, en la que el disolvente es agua desgasificada o desaireada, la concentración de noradrenalina está en el intervalo de 0,04 a 0,2 mg/ml, y el pH es de 3,2 a 3,6 ajustado con ácido clorhídrico.

10. Una disolución de noradrenalina inyectable estable según la reivindicación 9, en la que el valor del pH está en el intervalo de 3,3 a 3,6.

11. Una disolución de noradrenalina inyectable estable según la reivindicación 9 o 10, obtenida mediante un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

12. Una disolución de noradrenalina inyectable estable según una cualquiera de las reivindicaciones 9-11 que comprende además un excipiente.

13. Una disolución inyectable estable de noradrenalina según la reivindicación 12, en la que el excipiente es cloruro de sodio.

14. Una disolución de noradrenalina inyectable estable según una cualquiera de las reivindicaciones 9-13 con un contenido en oxígeno igual o menor que 100 ppb.

15. Una disolución de noradrenalina inyectable estable según una cualquiera de las reivindicaciones 9-13 que está exenta de agentes antioxidantes y/o conservantes.

16. Una disolución de noradrenalina inyectable estable según una cualquiera de las reivindicaciones 9-15 para su uso en el tratamiento del colapso circulatorio cardíaco, en estados de choque asociados con bajas resistencias periféricas o para restablecer y/o mantener los niveles de presión sanguínea fisiológicos.