

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 303**

51 Int. Cl.:

A61K 33/00 (2006.01)
C01B 21/50 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2010 PCT/US2010/023824**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.08.2010 WO10093746**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2010 E 10741692 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 2395834**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen nitrito de sodio**

30 Prioridad:

11.02.2009 US 151820 P
08.07.2009 US 224021 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2020

73 Titular/es:

HOPE MEDICAL ENTERPRISES, INC. D.B.A.
HOPE PHARMACEUTICALS (100.0%)
16416 N. 92nd Street 125
Scottsdale, AZ 85260, US

72 Inventor/es:

SHERMAN, CRAIG;
LEPINE, ANTHONY, JAMES;
SMITH, CATHERINE, MARIE;
WIRTZ, KEVIN, ROBERT y
SCHULZE, ERICH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 743 303 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 farmacéuticas que contienen nitrito de sodio

Campo

- 5 Se proporciona en la presente memoria nitrito de sodio farmacéuticamente aceptable y composiciones farmacéuticas del mismo. También se describen en la presente memoria métodos para determinar el carbono orgánico no volátil total en una muestra que contiene nitrito de sodio. Se proporcionan además en la presente memoria métodos para producir nitrito de sodio farmacéuticamente aceptable. Se proporciona además en la presente memoria el nitrito de sodio de la invención para usar en métodos de tratamiento.

Antecedentes

- 10 El nitrito de sodio tiene numerosas aplicaciones, tales como usos como un aditivo alimentario y un ingrediente farmacéutico. Aunque se producen miles de toneladas métricas de nitrito de sodio anualmente, solo unos pocos kilogramos se usan de forma farmacéutica para la producción de inyección de nitrito de sodio indicada actualmente como un tratamiento para el envenenamiento por cianuro. Se ha descrito que el nitrito de sodio es un tratamiento eficaz para el envenenamiento por sulfuro de hidrógeno (Hall y Rumack, *Vet Human Toxicol.* 1997, 39, 152-154). Se ha descrito recientemente que el nitrito de sodio es un vasodilatador eficaz, que se puede usar para tratar muchas afecciones, incluyendo ataque cardíaco, accidente cerebrovascular, anemia de células falciformes, enfermedades respiratorias e infecciones bacterianas, víricas o fúngicas (documentos WO 2005/004884, WO 2005/007173, publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. N° 2004/0105898, 2005/0036949 y 2008/0260865). También se ha descrito recientemente que el nitrito de sodio aumenta la angiogénesis y aterogénesis, lo cual se puede usar para tratar afecciones isquémicas que incluyen angina y claudicación. (Kumar et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008, 105, 7540-7545). El nitrito de sodio también es útil en relación con la reducción del riesgo de infecciones adquiridas en hospitales, tales como infecciones nosocomiales, que se originan en la inserción de dispositivos médicos, tales como catéteres (publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2007/0239107).

- 25 La fabricación de productos farmacéuticos en los Estados Unidos está regulada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Desde la aprobación de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos en 1938, la FDA ha requerido que los nuevos productos farmacéuticos y sus principios activos correspondientes se fabriquen de acuerdo con los requisitos exigentes de las Buenas Prácticas de Fabricación de "calidad farmacéutica" como se detalla en el Código de los Estados Unidos de los Reglamentos Federales 21 CFR 211. Debido a la cantidad relativamente pequeña de nitrito de sodio que se usa actualmente para formular productos farmacéuticos, ningún proveedor de materia prima fabrica en la actualidad nitrito de sodio de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación de "calidad farmacéutica".

- Además de regular las prácticas de fabricación, la FDA establece especificaciones de calidad estrictas para cada nuevo producto farmacéutico y sus correspondientes ingredientes activos. Un producto farmacéutico se clasifica como "nuevo" si se ha introducido en el mercado después de la aprobación de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos en 1938. Según lo dispuesto en esta Ley, la FDA exige que un nuevo producto farmacéutico y sus principios activos se fabriquen de acuerdo con las Buenas prácticas de fabricación de "calidad farmacéutica" y para cumplir con las especificaciones de calidad aplicables. Cuando se promulgó la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos en 1938, los productos farmacéuticos que ya estaban en el mercado se clasificaron como "medicamentos exentos" y se permitió que permanecieran en el mercado sin la aprobación formal de la FDA si el producto y su etiquetado permanecen sin cambios. Cualquier cambio en el producto o su etiquetado haría que el "fármaco exento" se convirtiera en un fármaco "nuevo" que está sometido a los reglamentos y estándares de calidad impuestos por la FDA. La inyección de nitrito de sodio actualmente disponible que esta etiquetada solo para uso como un tratamiento del envenenamiento por cianuro es un "medicamento exento". Por consiguiente, la formulación del producto y sus correspondientes especificaciones de calidad han permanecido sin cambios durante décadas.

- En previsión de la recepción de una Solicitud de Nuevo Medicamento para un producto farmacéutico de nitrito de sodio, la FDA anunció recientemente que la materia prima de nitrito de sodio para un nuevo producto farmacéutico debe fabricarse de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación de "calidad farmacéutica" y debe cumplir con un nuevo conjunto de especificaciones de calidad. Este nuevo conjunto de especificaciones de calidad es más caro y estricto que las especificaciones de calidad existentes. La materia prima del nitrito de sodio actualmente disponible no cumple el nuevo conjunto de estándares de calidad de la FDA y no es adecuada para usar en la formulación de un nuevo producto farmacéutico. Por consiguiente, hay una necesidad clara y no satisfecha de materia prima de nitrito de sodio purificado que sea fabricada de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación de "calidad farmacéutica" y que cumpla el nuevo conjunto de especificaciones de calidad con el fin de trasladar los recientes descubrimientos de investigación relacionados con el nitrito a terapias clínicas aprobadas por la FDA.

Otro obstáculo en el desarrollo del nitrito de sodio de calidad farmacéutica es la falta de un método analítico eficaz para determinar el carbono orgánico no volátil total en una muestra que contiene nitrito de sodio, que es uno de los nuevos estándares de calidad impuestos por la FDA. El método convencional para la determinación del carbono

orgánico no volátil total requiere que se elimine cualquier carbono inorgánico antes de medir el contenido de carbono orgánico en una muestra. Esto típicamente se logra mediante la adición de ácido. A pH bajo, el carbono inorgánico se convierte en dióxido de carbono, que después se purga de la muestra. Después la muestra se dirige a una cámara de combustión con un catalizador y una temperatura de aproximadamente 680°C para convertir el carbono orgánico en dióxido de carbono. Después se determina la cantidad de dióxido de carbono así producido usando un detector de infrarrojo. Sin embargo, este método convencional no se puede usar para analizar una muestra que contiene nitrito de sodio. El nitrito de sodio explota cuando se expone a temperaturas superiores a 538°C. Además, el nitrito de sodio se convierte en óxido nítrico cuando se expone a un ácido y el óxido nítrico así formado puede pasar al detector junto con dióxido de carbono, interfiere con la detección y produce señales falsas. Además, el nitrito de sodio puede precipitar durante el análisis. Depósitos de sal de nitrito de sodio sobre el catalizador pueden ensuciar el catalizador y prevenir la combustión completa. Los depósitos de sal de nitrito de sodio sobre los dispositivos ópticos también pueden disminuir la intensidad de la luz de la fuente de radiación. Por lo tanto, también hay necesidad de un método analítico para determinar el carbono orgánico no volátil total en una muestra que contiene nitrito de sodio.

Otro obstáculo en el desarrollo del nitrito de sodio de calidad farmacéutica es la presencia de materia antiapelmazante en el nitrito de sodio de calidad no farmacéutica. El nitrito de sodio es higroscópico. Para prevenir la absorción de agua a lo largo del tiempo y facilitar el uso industrial, los fabricantes de nitrito de sodio de calidad no farmacéutica en general añaden material antiapelmazante con características de tensioactivo, tales como alquil-naftalenosulfonato. Aunque un fabricante de nitrito de sodio de calidad no farmacéutica que contiene un agente antiapelmazante produzca un lote de nitrito de sodio sin la adición de un agente antiapelmazante, pueden estar presentes cantidades en trazas del agente antiapelmazante que superan los nuevos estándares de calidad impuestos por la FDA. Por lo tanto, cualquier material antiapelmazante en el nitrito de sodio se debe detectar, cuantificar y limitar con el fin de producir nitrito de sodio de calidad farmacéutica.

Resumen de la descripción

Se proporciona en la presente memoria nitrito de sodio que no contiene más de 0,02% en peso de carbonato de sodio y no más de 10 ppm de un agente antiapelmazante, en donde el nitrito de sodio tiene una pérdida por secado no mayor de 0,25% en peso; en donde el contenido de agua en el nitrito de sodio no es mayor de 0,5% en peso; en donde el nitrito de sodio no contiene más de 0,4% en peso de nitrito de sodio, no más de 0,005% en peso de materia insoluble, no más de 0,005% en peso de cloruro, no más de 0,01% en peso de sulfato, no más de 0,001 % en peso de hierro, no más de 0,01% en peso de calcio, no más de 0,005% en peso de potasio, no más de 0,05 ppm de mercurio, no más de 2 ppm de aluminio, no más de 3 ppm de arsénico, y no más de 0,003% en peso de selenio; en donde el nitrito de sodio no contiene más de 10 ppm, no más de 100 ppm, no más de 500 ppm, no más de 1000 ppm, o no más de 5000 ppm de impurezas orgánicas volátiles; en donde el contenido total de carbono orgánico no volátil en el nitrito de sodio no es mayor de 2,5 ppm, o no mayor de 10 ppm; en donde el nitrito de sodio tiene un recuento aeróbico total de carga microbiana no mayor de 100 CFU/g, tiene un recuento total de levaduras y mohos no mayor de 20 CFU/g, no contiene más de 0,25 EU/mg de endotoxinas bacterianas; en donde el nitrito de sodio no contiene menos de 97% en peso y no más de 101% en peso de nitrito de sodio medido por ensayo colorimétrico de USP; y en donde el contenido de metales pesados en el nitrito de sodio no es mayor de 10 ppm.

También se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas, que comprenden nitrito de sodio y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

También se describen en la presente memoria métodos de determinación del carbono orgánico no volátil total en una muestra que contiene nitrito de sodio, que comprenden las etapas de: a) añadir un ácido inorgánico en una cantidad predeterminada a una disolución acuosa de la muestra que contiene nitrito de sodio; b) añadir un oxidante en una cantidad predeterminada a la disolución de muestra; y c) convertir el carbono orgánico en la disolución de muestra en dióxido de carbono en condiciones de oxidación de agua supercríticas; en donde la cantidad final del ácido inorgánico no es menor de 2% del volumen final de la disolución de muestra o la cantidad final del oxidante no es menor de 20% del volumen final de la disolución de muestra.

También se proporciona en la presente memoria un método para preparar nitrito de sodio farmacéuticamente aceptable, que comprende las etapas de: (a) poner en contacto el nitrito de sodio con agua a una primera temperatura de 45 a 55°C en atmósfera inerte; (b) enfriar la disolución a una segunda temperatura de 20°C a 30°C; (c) poner en contacto el nitrito de sodio que contiene agua con un carbón activado; (d) poner en contacto la mezcla con alcohol etílico; y (e) generar el nitrito de sodio a una tercera temperatura de 0°C a 10°C en atmósfera inerte.

También se proporciona en la presente memoria nitrito de sodio de la invención para usar en métodos para tratar un envenenamiento agudo, que incluye, pero no se limita a envenenamiento por cianuro y envenenamiento por sulfuro de hidrógeno, los métodos comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria.

También se proporciona en la presente memoria nitrito de sodio de la invención para usar en métodos para tratar una enfermedad cardiovascular o una afección asociada con el sistema cardiovascular, que incluye, pero no se limita a hipertensión arterial, hipertensión pulmonar, angina, claudicación, vasoespasmo cerebral y lesión por

isquemia-reperfusión de tejido, los métodos comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria.

5 También se proporciona en la presente memoria nitrito de sodio de la invención para usar en métodos para tratar una enfermedad respiratoria o una afección asociada con el sistema traqueopulmonar, que incluyen, pero no se limitan a fibrosis quística, tuberculosis pulmonar, neumonía micótica, neumonía bacteriana, neumonía viral, absceso pulmonar, hipertensión pulmonar, embolia pulmonar y vasoespasma pulmonar, los métodos comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria.

10 También se proporciona en la presente memoria nitrito de sodio de la invención para usar en métodos para tratar una enfermedad dermatológica o una afección asociada con la piel, que incluye, pero no se limita a infección bacteriana de la piel, infección micótica de la piel, infección viral de la piel, infección micótica de las uñas, infección bacteriana de las uñas, infección viral de las uñas, infección micótica de los lechos ungueales, infección bacteriana de los lechos ungueales, infección viral de los lechos ungueales, psoriasis, esclerodermia, inflamación de la piel, inflamación de las uñas e inflamación de los lechos ungueales, los métodos comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria.

15 También se proporciona en la presente memoria nitrito de sodio de la invención para usar en métodos para tratar, prevenir o reducir el riesgo de infecciones adquiridas en hospitales, tales como infecciones nosocomiales, que pueden originarse por la inserción de un dispositivo (p. ej., un dispositivo médico) y/o el uso de un dispositivo en el cuerpo.

Descripción detallada

20 Para facilitar la comprensión de la descripción expuesta en la presente memoria, se definen a continuación una serie de términos.

25 En general, la nomenclatura usada en la presente memoria y los procedimientos de laboratorio en química inorgánica, química analítica, química orgánica, química médica y farmacología descritos en la presente memoria son los bien conocidos y usados habitualmente en la técnica. Salvo que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria en general tienen el mismo significado que entiende normalmente un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término usados en la presente memoria, prevalecen los de esta sección salvo que se indique otra cosa.

30 El término "sujeto" se refiere a un animal, que incluye, pero no se limita a un primate (p. ej., ser humano), vaca, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en la presente memoria en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano. En una realización, el sujeto tiene o está en riesgo de tener una enfermedad, trastorno o afección proporcionado en la presente memoria. En otra realización, el paciente tiene o está en riesgo de tener una enfermedad, trastorno o afección en donde la enfermedad, trastorno o afección, o uno de sus síntomas, se puede tratar, prevenir o mejorar por la administración de nitrito de sodio.

35 El término "hospedante" se refiere a un organismo unicelular o multicelular en el que un virus se puede replicar, incluyendo, pero no limitado a una célula, línea celular y animal, tal como ser humano.

40 Los términos "trata", "tratar" y "tratamiento" se entiende que incluyen aliviar o anular un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o afección; o aliviar o erradicar la o las causas del propio trastorno, enfermedad o afección.

Los términos "previene", "prevenir" y "prevención" se entiende que incluyen un método de retrasar y/o impedir la aparición de un trastorno, enfermedad o afección, y/o su o sus síntomas relacionados; impedir que un sujeto adquiera una enfermedad; o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o afección.

45 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende que incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra es suficiente para prevenir el desarrollo, o aliviar en cierta extensión, uno o más de los síntomas del trastorno, enfermedad o afección que se está tratando. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para producir la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal o ser humano, que está buscando un investigador, veterinario, médico o especialista clínico.

50 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un líquido o carga sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica y adecuado para usar en contacto con células, tejidos u órganos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable.

55 Véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a Edición, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia,

PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ª Edición, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3ª Edition, Ash y Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004.

- 5 El término "alrededor de" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En ciertas realizaciones, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar. En ciertas realizaciones, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% o 0,05% de un valor o intervalo dado. En ciertas realizaciones, está contemplado que los valores precedidos por el término "alrededor de" o "aproximadamente" son exactos.

10 Las expresiones "principio activo" y "sustancia activa" se refieren a un compuesto que se administra solo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad. Como se usa en la presente memoria, el "principio activo" y la "sustancia activa" puede ser un isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en la presente memoria.

15 Las expresiones "fármaco", "agente terapéutico" y "agente quimioterapéutico" se refieren a un compuesto o una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad.

20 El término "antisolvente" se refiere a un líquido que se añade a un disolvente para reducir la solubilidad de un compuesto en ese disolvente, que da como resultado la precipitación o cristalización del compuesto.

La expresión "fosfato de sodio" se refiere a dihidrogenofosfato de sodio (NaH_2PO_4), hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4) o fosfato de trisodio (Na_3PO_4). En algunas realizaciones, el fosfato de sodio es dihidrogenofosfato de sodio. En algunas realizaciones, el fosfato de sodio es hidrogenofosfato de disodio. En algunas realizaciones, el fosfato de sodio es fosfato de trisodio.

25 Nitrito de sodio

Se proporcionan en la presente memoria formas purificadas de nitrito de sodio (NaNO_2), conocido también como sal monosódica del ácido nitroso. En una realización, se proporciona en la presente memoria nitrito de sodio farmacéuticamente aceptable. En otra realización, se proporcionan en la presente memoria formas de nitrito de sodio que cumplen todos los estándares de la FDA para uso farmacéutico.

30 En una realización, el nitrito de sodio farmacéuticamente aceptable es sólido de blanco a blanquecino.

En una realización, el nitrito de sodio farmacéuticamente aceptable tiene un ensayo de identificación positivo para el sodio determinado según el método <191> de la USP XXXII (2009).

En una realización, el nitrito de sodio farmacéuticamente aceptable tiene un ensayo de identificación positivo para el nitrito determinado según el método <191> de la USP XXXII (2009).

35 El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene menos de 97% en peso y/o no más de 101% en peso de nitrito de sodio. En ciertas realizaciones, la cantidad de nitrito de sodio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina de acuerdo con el ensayo colorimétrico de la USP (USP XXXII (2009)). En ciertas realizaciones, la cantidad de nitrito de sodio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina por una cromatografía iónica. En ciertas realizaciones, la cantidad de nitrito de sodio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina por una cromatografía iónica que está acoplada con detección por conductividad suprimida como se describe en la presente memoria.

40 En otra realización, el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria tiene un pH entre 8 y 9 cuando se mide en una disolución al 10% a 25°C. En ciertas realizaciones, el pH del sodio sodio proporcionado en la presente memoria se mide usando un pHímetro. En ciertas realizaciones, el pH del sodio sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el Método 791 en la USP XXXII (2009).

45 El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria tiene una pérdida por secado no mayor de 0,25% en peso. En ciertas realizaciones, la pérdida por secado del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se cuantifica según el Método 731 en la USP XXXII (2009).

50 El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria tiene un contenido de agua no mayor de 0,5% en peso. En ciertas realizaciones, el contenido de agua en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina por el método de Karl Fischer. En ciertas realizaciones, el contenido de agua en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se cuantifica según el Método 921 en la USP XXXII (2009).

El contenido de metales pesados en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no es mayor de 10 ppm de un metal pesado. El contenido de metales pesados en el nitrito de sodio proporcionado en la presente

memoria se determina según el Método 231 en la USP XXXII (2009).

El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 0,4% en peso de nitrato de sodio. En ciertas realizaciones, la cantidad de nitrato de sodio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina por un método de cromatografía iónica acoplada con detección por conductividad suprimida como se describe en la presente memoria.

El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 0,02% en peso de carbonato de sodio. En ciertas realizaciones, la cantidad de carbonato de sodio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina mezclando la muestra con un ácido para convertir el carbonato en dióxido de carbono y extracción del dióxido de carbono a un detector de infrarrojo no dispersivo para la medición.

El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 0,005% en peso de materia insoluble. En ciertas realizaciones, la cantidad de materia insoluble en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina disolviendo 10 gramos del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria en 100 ml de agua, la disolución se calienta hasta ebullición durante 1 hora, la disolución se filtra, se lava con agua caliente, se seca, se enfría en un desecador y se pesa.

El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 0,005% en peso de cloruro. En ciertas realizaciones, el contenido de cloruro en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el Método 221 en la USP XXXII (2009).

El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 0,01% en peso de sulfato. En ciertas realizaciones, el contenido de sulfato en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el Método 221 en la USP XXXII (2009).

El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 0,001% en peso de hierro. En ciertas realizaciones, el contenido de hierro en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). En ciertas realizaciones, el contenido de hierro en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando espectroscopía de emisión óptica-plasma acoplado inductivamente (ICP-OES). En ciertas realizaciones, el contenido de hierro en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el Método 241 en la USP XXXII (2009).

El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 0,01% en peso de calcio. En ciertas realizaciones, el contenido de calcio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-MS. En ciertas realizaciones, el contenido de calcio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando espectrometría de emisión de llama (FES).

El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 0,005% en peso de potasio. En ciertas realizaciones, el contenido de potasio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-MS. En ciertas realizaciones, el contenido de potasio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando FES.

El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 10 ppm, no más de 100 ppm, no más de 500 ppm, no más de 1000 ppm, o no más de 5000 ppm de etanol. En ciertas realizaciones, el contenido de impurezas volátiles orgánicas se determina según el Método 467 en la USP XXXII (2009).

El otra realización más, el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 10 ppm, no más de 100 ppm, no más de 500 ppm, no más de 1000 ppm, o no más de 3000 ppm de metanol. En ciertas realizaciones, el contenido de impurezas volátiles orgánicas se determina según el Método 467 en la USP XXXII (2009).

El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria contiene un total de carbono orgánico no volátil no mayor de 2,5 ppm, no mayor de 6 ppm, no mayor de 8 ppm, o no mayor de aproximadamente 10 ppm. En ciertas realizaciones, el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria contiene un total de carbono orgánico no volátil (NVOC) o carbono orgánico no purgable equivalente (NPOC) no mayor de 10 ppm. En ciertas realizaciones, el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria contiene un total de carbono orgánico no volátil no mayor de 7,9 ppm. En ciertas realizaciones, el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria contiene un total de carbono orgánico no volátil no mayor de 5,6 ppm. En ciertas realizaciones, el carbono orgánico no volátil total en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando métodos descritos en la presente memoria.

El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 0,05 ppm de mercurio. En ciertas realizaciones, el contenido de mercurio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-MS. En ciertas realizaciones, el contenido de mercurio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-OES. En ciertas realizaciones, el contenido de mercurio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el Método 261 en la USP XXXII (2009).

- El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 2 ppm de aluminio. En otra realización más, el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 0,2 ppm de aluminio. En ciertas realizaciones, el contenido de aluminio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-MS. En ciertas realizaciones, el contenido de aluminio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-OES. En ciertas realizaciones, el contenido de aluminio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el Método 206 en la USP XXXII (2009).
- El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 3 ppm de arsénico. En otra realización más, el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 1 ppm de arsénico. En ciertas realizaciones, el contenido de arsénico en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-MS. En ciertas realizaciones, el contenido de arsénico en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-OES. En ciertas realizaciones, el contenido de arsénico en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el Método 211 en la USP XXXII (2009).
- El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 10 ppm (0,001% en peso) de agente antiapelmazante. En ciertas realizaciones, el agente antiapelmazante es alquil-naftalenosulfonato de sodio. En ciertas realizaciones, la cantidad de alquil-naftalenosulfonato de sodio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se cuantifica usando un método de espectrometría de masas y cromatografía de líquidos como se describe en la presente memoria.
- El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 0,003% en peso de selenio. En ciertas realizaciones, el contenido de selenio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-MS. En ciertas realizaciones, el contenido de selenio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina usando ICP-OES. En ciertas realizaciones, el contenido de selenio en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se determina según el Método 291 en la USP XXXII (2009).
- El recuento aeróbico total de carga microbiana en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no es mayor de 100 CFU/g. El recuento aeróbico total de carga microbiana en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se cuantifica según el Método 61 en USP XXXII (2009).
- El recuento total de levaduras y mohos en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no es mayor de 20 CFU/g. El recuento total de levaduras y mohos en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se cuantifica según el Método 61 en la USP XXXII (2009).
- El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria no contiene más de 0,25 EU/mg de endotoxinas bacterianas. La cantidad de endotoxinas bacterianas en el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se cuantifica según el Método 85 en la USP XXXII (2009).
- En otra realización más, el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria contiene menos de 0,1 ppm de fosfato de sodio. En ciertas realizaciones, el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria contiene, no contiene una cantidad detectable de fosfato de sodio. En algunas realizaciones, el fosfato de sodio es hidrogenofosfato de disodio. En algunas realizaciones, el fosfato de sodio es fosfato de trisodio.
- En una realización, el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se caracteriza por lo siguiente:
- no contiene menos de 97% en peso y/o no más de aproximadamente 101% en peso de nitrito de sodio;
 - tiene un ensayo de identificación positivo para el sodio;
 - tiene un ensayo de identificación positivo para el tiosulfato;
 - tiene un pH entre 8 y 9 cuando se mide en una disolución al 10% a 25°C;
 - tiene una pérdida por secado no mayor de 0,25% o 0,01% en peso;
 - tiene un contenido de agua no mayor de 0,5% en peso;
 - tiene un contenido de metales pesados no mayor de 10 ppm;
 - no contiene más de 0,4% en peso de nitrato de sodio;
 - no contiene más de 0,02%, 0,01% o 0,001% en peso de carbonato de sodio;
 - no contiene más de 0,005% o 0,001% en peso de materia insoluble;
 - no contiene más de 0,005% en peso de cloruro;
 - no contiene más de 0,01% en peso de sulfato;
 - no contiene más de 0,001% en peso de hierro;

no contiene más de 0,01% en peso de calcio;

no contiene más de 0,005% o aproximadamente 0,001% en peso de potasio;

no contiene más de 0,1% en peso de etanol o no contiene más de 10 ppm, no más de 100 ppm, no más de 500 ppm, no más de 1000 ppm, o no más de 5000 ppm de etanol;

- 5 no contiene más de 10 ppm, no más de 100 ppm, no más de 500 ppm, no más de 1000 ppm, o no más de 3000 ppm de metanol;

tiene una cantidad de carbono orgánico no volátil total o equivalente no mayor de 2,5 ppm, no mayor de 5,6 ppm, no mayor de 6 ppm, no mayor de 7,9 ppm, no mayor de 8 ppm o no mayor de aproximadamente 10 ppm; y en una realización no mayor de 10 ppm;

- 10 no contiene más de 0,05 ppm de mercurio;

no contiene más de 2 ppm o 0,2 ppm de aluminio;

no contiene más de 3 ppm o 1 ppm de arsénico;

no contiene más de 10 ppm o 0,001% en peso de un agente antiapelmazante;

no contiene más de 0,003% o 0,001% en peso de selenio (ICP-OES o equivalente);

- 15 tiene un recuento aeróbico total de carga microbiana no mayor de 100 CFU/g;

tiene un recuento total de levaduras y mohos no mayor de 20 CFU/g;

no contiene más de 0,25 EU/mg o 0,018 EU/mg de endotoxinas bacterianas; y

no contiene más de 0,1 ppm de fosfato de sodio.

- 20 En una realización, se proporciona en la presente memoria nitrito de sodio que tiene las características mencionadas en la presente memoria, producido por un procedimiento proporcionado en la presente memoria. En una realización, se proporciona en la presente memoria nitrito de sodio que tiene una o más de las características expuestas en la Tabla 1.

Preparación de nitrito de sodio

- 25 También se describen en la presente memoria métodos para preparar el nitrito de sodio farmacéuticamente aceptable, que comprenden las etapas de: a) poner en contacto nitrito de sodio de calidad no farmacéutica (en donde el nitrito de sodio de calidad no farmacéutica incluye, pero no se limita a nitrito de sodio de calidad alimentaria) con un primer disolvente a una primera temperatura; b) calentar la mezcla a una segunda temperatura; c) enfriar la mezcla a una tercera temperatura; d) poner en contacto la mezcla con carbón activado; e) enfriar la mezcla a una cuarta temperatura; y f) poner en contacto la mezcla con un segundo disolvente. En ciertas realizaciones, el método comprende además una etapa de aislamiento después de una o más de las etapas proporcionadas en la presente memoria, en la que el nitrito de sodio se aísla en atmósfera inerte (p. ej., N₂ o Ar) por un método convencional, tal como filtración o centrifugación, seguido de secado (p. ej., secado en horno a vacío, secado al aire o secado en desecador). El primer disolvente puede ser un disolvente polar, tal como agua (incluyendo, pero no limitado a agua, agua purificada, agua ultrapura y agua para inyección). El segundo disolvente puede ser un disolvente orgánico, tal como alcohol etílico.
- 30
- 35

- En una realización se proporciona en la presente memoria un método para preparar el nitrito de sodio farmacéuticamente aceptable, que comprende las etapas de: (a) poner en contacto nitrito de sodio con agua a una primera temperatura de 45 a 55°C en atmósfera inerte; (b) enfriar la disolución a una segunda temperatura de 20°C a 30°C; (c) poner en contacto agua que contiene nitrito de sodio con un carbón activado; (d) poner en contacto la mezcla con alcohol etílico; y (e) generar el nitrito de sodio a una tercera temperatura de 0°C a 10°C en atmósfera inerte.
- 40

En ciertas realizaciones, el nitrito de sodio se seca en atmósfera inerte a una temperatura elevada no mayor que el punto de fusión del nitrito de sodio. En ciertas realizaciones, la temperatura elevada es 60-70°C o ≤65°C. En realizaciones particulares, la temperatura elevada es 60°C o 65°C.

- 45 Los disolventes adecuados para usar en el método proporcionado en la presente memoria incluyen adicionalmente metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol, acetona, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, acetonitrilo (ACN), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metil-pirrolidona, tetrahidrofurano (THF), dioxano, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético y una mezcla de los mismos. En otra realización más, el disolvente es una mezcla de agua con un disolvente miscible con el agua, que incluye, pero no se limita a metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol,
- 50

acetona, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, acetonitrilo (ACN), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metil-pirrolindona, tetrahidrofurano (THF), dioxano, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético y una mezcla de los mismos.

- 5 En ciertas realizaciones, el nitrito de sodio se prepara a partir de una disolución o suspensión de nitrito de sodio en un disolvente usando métodos convencionales que incluyen, pero no se limita a enfriamiento, refrigeración, evaporación de disolvente o adición de un antidisolvente.

- 10 El método para preparar el nitrito de sodio descrito en la presente memoria puede comprender las etapas de: (a) preparar una disolución de nitrito de sodio en un disolvente a una primera temperatura en atmósfera inerte; (b) generar nitrito de sodio a una segunda temperatura en atmósfera inerte. Para acelerar la formación del nitrito de sodio, el método también puede comprender una etapa de siembra, mediante siembra de la disolución con cristales de nitrito de sodio en atmósfera inerte, antes o durante la etapa (b). En ciertas realizaciones, el método comprende además una etapa de aislamiento y secado como se describe en la presente memoria.

- 15 En ciertas realizaciones, la disolución de la etapa (a) se prepara como una disolución saturada o casi saturada a la primera temperatura. La disolución saturada o casi saturada se prepara disolviendo una cantidad suficiente de nitrito de sodio en agua a una temperatura que es mayor que la primera temperatura, de modo que cuando la disolución se deja enfriar a la primera temperatura se obtiene una disolución saturada o casi saturada. La cantidad suficiente de nitrito de sodio se puede calcular basándose en la solubilidad del nitrito de sodio en el disolvente a la primera temperatura, que es conocida en la técnica, o se puede determinar usando un método conocido por un experto en la técnica.

- 20 Para el método de preparar el nitrito de sodio proporcionado por la presente invención, la primera temperatura está en el intervalo de 45 a 55°C; la segunda temperatura está en el intervalo de 20 a 30°C y la tercera temperatura está en el intervalo de 0 a 10°C.

- 25 En ciertas realizaciones, una cuarta temperatura está en el intervalo de -100 a 100°C, de aproximadamente -50 a aproximadamente 50°C, de aproximadamente -10 a aproximadamente 30°C, de aproximadamente 0 a aproximadamente 20°C, o de aproximadamente 0 a aproximadamente 10°C. Para maximizar el rendimiento y la eficacia del método proporcionado en la presente memoria, la tercera temperatura se ajusta para ser menor que la segunda temperatura.

- 30 En una realización, el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se obtiene por evaporación del disolvente de la disolución a la segunda temperatura. La evaporación del disolvente se puede facilitar aplicando calor y/o vacío a la disolución.

En otra realización, el nitrito de sodio se obtiene enfriando la disolución a la cuarta temperatura.

- 35 En otra realización más, el nitrito de sodio se forma añadiendo un antidisolvente a la disolución a una cuarta temperatura. Los antidisolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol, acetona, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, acetonitrilo (ACN), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metil-pirrolindona, tetrahidrofurano (THF), dioxano, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético y una mezcla de los mismos.

- 40 Cuando se usan dos disolventes como una pareja de disolvente/antidisolvente, el nitrito de sodio tiene mayor solubilidad en el disolvente que en el antidisolvente. Opcionalmente, el disolvente y el antidisolvente en una pareja de disolvente/antidisolvente son al menos parcialmente miscibles. En ciertas realizaciones, el disolvente es agua. En ciertas realizaciones, el antidisolvente es un disolvente miscible con el agua. En ciertas realizaciones, el antidisolvente es etanol.

En otra realización más, el nitrito de sodio se forma añadiendo la disolución a un antidisolvente a una cuarta temperatura. En una realización, el disolvente es agua y el antidisolvente es etanol.

- 45 En ciertas realizaciones, la disolución (a) se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte durante hasta 15, 30, 45 o 60 minutos o más.

En ciertas realizaciones, una o más de las etapas proporcionadas en la presente memoria se llevan a cabo bajo atmósfera inerte (p. ej., N₂ o Ar).

En ciertas realizaciones, se lleva a cabo una etapa de purificación o una etapa de filtración entre una o más etapas proporcionadas en la presente memoria.

- 50 En ciertas realizaciones, las etapas de filtración se llevan a cabo usando un filtro de microfibras de vidrio (p. ej., ≤1,6 μm). En otras realizaciones, las etapas de filtración se llevan a cabo usando un filtro Aurora, un filtro Cogeim o un filtro Estrella.

Otros métodos conocidos en la técnica también pueden ser aplicables para preparar el nitrito de sodio farmacéuticamente aceptable proporcionado en la presente memoria, incluyendo secado por atomización, secado

por rodillos, liofilización y cristalización de fundido.

Métodos de caracterización:

1. Determinación del carbono orgánico no volátil total en el nitrito de sodio

Se describen en la presente memoria métodos de determinación del carbono orgánico no volátil total en una muestra que contiene nitrito de sodio, que comprenden las etapas de: (a) añadir un ácido inorgánico en una cantidad predeterminada a una disolución acuosa de muestra que contiene nitrito de sodio; (b) añadir un oxidante en una cantidad predeterminada a la disolución de muestra; y (c) convertir el carbono orgánico en la disolución de muestra en dióxido de carbono en condiciones de oxidación de agua supercríticas; en donde la cantidad final del ácido inorgánico no es menor de aproximadamente 2% del volumen final de la disolución de muestra o la cantidad final del oxidante no es menor de aproximadamente 20% del volumen final de la disolución de muestra.

El ácido inorgánico puede ser ácido fosfórico. El ácido inorgánico puede ser ácido fosfórico 6 N. La cantidad final del ácido inorgánico puede no ser menor de aproximadamente 2% y no mayor de aproximadamente 50% del volumen final de la disolución de muestra. La cantidad final del ácido inorgánico puede ser aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40% o aproximadamente 50% del volumen final de la disolución de muestra. La cantidad final del ácido inorgánico puede ser aproximadamente 6% del volumen final de la disolución de muestra. El ácido inorgánico puede ser ácido fosfórico 6 N y la cantidad final del ácido inorgánico es aproximadamente 6% del volumen final de la disolución de muestra.

El oxidante puede ser persulfato de sodio. El oxidante puede ser disolución de persulfato de sodio al 30%. La cantidad final del oxidante puede no ser menor de aproximadamente 20% pero no mayor de aproximadamente 90% del volumen final de la disolución de muestra. La cantidad final del oxidante puede ser aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80% o aproximadamente 90% del volumen final de la disolución de muestra. La cantidad final del oxidante puede ser aproximadamente 45% del volumen final de la disolución de muestra. El oxidante puede ser disolución de persulfato de sodio al 30% y la cantidad final del oxidante es aproximadamente 45% del volumen final de la disolución de muestra.

El carbono orgánico en la muestra que contiene nitrito de sodio se puede oxidar según cualquiera de los procedimientos de SCWO conocidos en la técnica, tales como los descritos en las patentes de EE.UU. N° 2.944.396, 4.543.190, 5.387.398, 5.405.533, 5.501.799, 5.560.822, 5.804.066, 6.054.057, 6.056.883, 6.238.568, 6.519.926, 6.576.185, 6.709.602 y 6.773.581. Los procedimientos de SCWO se pueden llevar a cabo en un Analizador InnovOx laboratory TOC (GE Analytical Instruments, Inc., Boulder, CO.). Los procedimientos de oxidación en agua supercrítica (SCWO) aprovechan las propiedades únicas del agua en condiciones cercanas o más allá del punto crítico termodinámico del agua (375°C y 218 atm). La presión mayor en las condiciones de oxidación en agua supercrítica aumenta notablemente la eficacia del procedimiento de oxidación convirtiendo el carbono orgánico en la muestra que contiene nitrito de sodio en dióxido de carbono.

La disolución de muestra que contiene nitrito de sodio se puede preparar añadiendo 5,0 g de una muestra que contiene nitrito de sodio en agua para preparar 100 ml de disolución. El agua usada en el método no puede tener más de 0,10 ppm de carbono orgánico total.

El método puede comprender además la etapa de determinar la cantidad de dióxido de carbono formado después de oxidación. El dióxido de carbono se puede cuantificar usando un detector de infrarrojo. El dióxido de carbono se puede cuantificar usando un detector de infrarrojo no dispersivo.

2. Cuantificación de nitrito y nitrato en el nitrito de sodio

También se describe en la presente memoria un método de cuantificación de nitrito y nitrato en una muestra que contiene nitrito de sodio, que comprende las etapas de: (a) separar el nitrito y nitrato por cromatografía iónica; y (b) cuantificar las cantidades individuales de nitrito y nitrato usando detección por conductividad suprimida. La cromatografía iónica se puede llevar a cabo de forma isocrática. La fase móvil puede contener carbonato de sodio y bicarbonato de sodio. La fase móvil acuosa puede contener carbonato de sodio 2,7 mM y bicarbonato de sodio 0,3 mM.

3. Cuantificación de alquil-naftalenosulfonatos en el nitrito de sodio

También se describe en la presente memoria un método de cuantificación de alquil-naftalenosulfonatos en una muestra que contiene nitrito de sodio, que comprende cuantificar los alquil-naftalenosulfonatos con espectrómetro de masas y cromatografía líquida.

4. Cuantificación de impurezas de óxidos de nitrógeno en el nitrito de sodio

También se describe en la presente memoria un método de cuantificación de impurezas de óxidos de nitrógeno en una muestra que contiene nitrito de sodio, que comprende cuantificar las impurezas de óxidos de nitrógeno usando electrodo de óxido de nitrógeno (NOx).

5 Composiciones farmacéuticas

Se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria como un principio activo, solo o en combinación con un vehículo, soporte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos.

El compuesto proporcionado en la presente memoria se puede administrar solo o en combinación con uno o más de otros principios activos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se pueden formular en diferentes formas farmacéuticas para administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación modificada, que incluyen formas farmacéuticas de liberación retrasada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida y de retención gástrica. Las formas farmacéuticas se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidas para los expertos en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes; *Modified-Release Drug Deliver Technology*, Rathbone et al., Eds., *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2003; Vol. 126).

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para administración oral, que comprende el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria, y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para administración parenteral, que comprende el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria, y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para administración tópica, incluyendo administración pulmonar, que comprende el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria, y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la composición farmacéutica comprende el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria y agua. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 300 mg del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria en aproximadamente 10 ml de agua.

En una realización, la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria comprende además un ácido. En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido orgánico. En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido inorgánico. En ciertas realizaciones, el ácido es ácido acético o ácido ascórbico. En ciertas realizaciones, el nitrito de sodio y el ácido de la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria se mezclan entre sí cuando se administra la composición a un sujeto. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria se administra en o mediante un instrumento o dispositivo médico (véase, Publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2007/0239107).

En ciertas realizaciones, el nitrito de sodio en la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria no se acidifica (p. ej., no acidificada).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en una forma de dosis unitaria o forma de múltiples dosis. Una forma de dosis unitaria, como se usa en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para administrar a un sujeto humano y animal, y envasada individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del o de los principios activos suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los vehículos o excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de una forma de dosis unitaria incluyen una ampolla, jeringa y comprimido o cápsula envasado individualmente. Una forma de dosis unitaria se puede administrar en fracciones o múltiplos de la misma. Una forma de múltiples dosis es una pluralidad de formas de dosis unitaria idénticas envasadas en un envase individual para administrar en forma de dosis unitaria segregada. Los ejemplos de una forma de dosis múltiples incluyen un vial, frasco de comprimidos o cápsulas o frasco de pintas o galones.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar en una vez, o múltiples veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis precisa y duración del tratamiento pueden variar con la edad, peso y estado del paciente que se va a tratar, y se pueden determinar empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación de datos de ensayo o diagnóstico in vivo o in vitro. Se entiende además que para cualquier individuo particular, los regímenes posológicos específicos se deben ajustar a lo largo del tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

A. Administración oral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en formas farmacéuticas sólidas, semisólidas o líquidas para la administración oral. Como se usa en la presente memoria, la administración oral también incluye administración bucal, lingual y sublingual. Las formas farmacéuticas orales adecuadas incluyen, pero no se limitan a comprimidos, cápsulas, píldoras, trociscos, pastillas para chupar, pastillas, sellos, pildoritas, chicle medicamentoso, gránulos, polvos, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones, obleas, rociadores, elixires y jarabes. Además del o de los principios activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a aglutinantes, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración de colorante, agentes edulcorantes y agentes aromatizantes.

Los aglutinantes o granuladores imparten cohesividad a un comprimido para asegurar que el comprimido permanece intacto después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, pero no se limitan a almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado (p. ej., STARCH 1500); gelatina; azúcares tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melazas y lactosa; gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, ácido algínico, alginatos, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucilago de cáscara de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de alerce, tragacanto en polvo y goma de guar; celulosas, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y mezclas de los mismos. Las cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y sus mezclas. El aglutinante o carga puede estar presente de aproximadamente 50 a aproximadamente 99% en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria.

Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de calcio, almidón seco y azúcar en polvo. Algunos diluyentes, tales como el manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en suficiente cantidad, pueden impartir propiedades a algunos comprimidos de compresión que permiten la disgregación en la boca masticando. Dichos comprimidos de compresión se pueden usar como comprimidos masticables.

Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de la madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tales como goma de guar y Veegum HV; pulpa de cítrico; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crospovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tales como glicolato sódico de almidón; polacrilina de potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca y almidones pregelatinizados; arcillas; alginatos; y mezclas de los mismos. La cantidad de un disgregante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria varía según el tipo de formulación y es fácilmente discernible por los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden contener de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15% o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso de un disgregante.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; laurilsulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de cinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar; almidón; lycopodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA); y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de un lubricante.

Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA), y talco sin asbestos. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FDyC solubles en agua, certificados, aprobados, y colorantes FDyC insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas colorantes y mezclas de los mismos. Una laca colorante es la combinación por adsorción de un colorante soluble en agua sobre un óxido hidratado de un metal pesado, que da como resultado una forma insoluble del colorante. Los agentes aromatizantes incluyen aromas naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable, tal como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gelatina, goma arábiga, tragacanto, bentonita y tensioactivos, tales como monooleato de sorbitán polioxietilénico (TWEEN® 20), monooleato de sorbitán polioxietilénico 80 (TWEEN® 80) y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum, goma arábiga, carbometilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y

alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietilén lauril éter. Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de líquidos no acuosos usados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

Debe entenderse que muchos vehículos y excipientes pueden tener varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar como comprimidos de compresión, triturados de comprimidos, pastillas masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos de compresión múltiple o comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con azúcar o recubiertos con película. Los comprimidos con recubrimiento entérico son comprimidos de compresión recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido del estómago, pero se disuelven o disgregan en el intestino, protegiendo así a los principios activos del entorno ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca amoniacada y acetato-ftalatos de celulosa. Los comprimidos recubiertos con azúcar son comprimidos de compresión rodeados de un recubrimiento de azúcar, que puede ser beneficioso para ocultar sabores u olores inaceptables y proteger a los comprimidos frente a la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos de compresión que están cubiertos con una capa fina o película de un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen, pero no se limitan a hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y acetato-ftalato de celulosa. El recubrimiento de película imparte las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Los comprimidos de compresión múltiple son comprimidos de compresión hechos mediante más de un ciclo de compresión, que incluyen comprimidos en capas, y comprimidos recubiertos por presión o recubiertos en seco.

Las formas farmacéuticas de comprimidos se pueden preparar a partir del principio activo en formas de polvo, cristalina o granular, solo o en combinación con uno o más vehículos o excipientes descritos en la presente memoria, que incluyen aglutinantes, disgregantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes de sabor y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas masticables.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar como cápsulas blandas o duras, que pueden estar hechas de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula de carga en seco (DFC), que consisten en dos secciones, una que se desliza sobre la otra, encerrando así completamente el principio activo. La cápsula elástica blanda (SEC) es una cubierta globular blanda, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica por la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son los descritos en la presente memoria, que incluyen metil y propilparabenos, y ácido sórbico. Las formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas proporcionadas en la presente memoria se pueden encapsular en una cápsula. Las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen dichas soluciones se pueden preparar como se describe en las patentes de EE.UU. N° 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Las cápsulas también se pueden recubrir como conocen los expertos en la técnica con el fin de modificar o mantener la disolución del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, que incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el que un líquido se dispersa en forma de glóbulos pequeños por otro líquido, que puede ser aceite en agua o agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido o disolvente no acuoso, agente emulsionante y conservante farmacéuticamente aceptables. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión y conservante farmacéuticamente aceptables. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un di(alquil inferior)acetal de un alquil inferior-aldehído, p. ej., dietilacetal del acetaldehído; y un disolvente miscible en agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones transparentes, edulcoradas e hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa y también pueden contener un conservante. Para una forma farmacéutica líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol se puede diluir con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua, para ser medido de forma conveniente para la administración.

Otras formas farmacéuticas líquidas y semisólidas útiles incluyen, pero no se limitan a las que contienen el o los principios activos proporcionados en la presente memoria y un mono o polialquilenglicol dialquilado, que incluye, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, éter dimetilico de polietilenglicol-350, éter dimetilico de polietilenglicol-550, éter dimetilico de polietilenglicol-750, en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular medio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para administración oral también se pueden proporcionar en formas de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas farmacéuticas micelares se pueden preparar como se describe en la patente de EE.UU. N° 6.350.458.

- 5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar como gránulos y polvos no efervescentes o efervescentes, para ser reconstituidos en una forma farmacéutica líquida. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Los agentes colorantes y aromatizantes se pueden usar en todas las formas farmacéuticas anteriores.

- 10 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden coformular con otros principios activos que no perjudiquen la acción terapéutica deseada, o con sustancias que complementen la acción deseada.

15 B. Administración parenteral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía parenteral por inyección, infusión o implante, para la administración local o sistémica. La administración parenteral, como se usa en la presente memoria, incluye administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasínovial, intravesical y subcutánea.

- 20 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular en cualquier forma farmacéutica que sea adecuada para la administración parenteral, que incluye soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquido antes de inyección. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes).

- 25 Las composiciones farmacéuticas dirigidas a la administración parenteral pueden incluir uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes de tamponamiento, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste del pH y gases inertes.

- 30 Los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a agua, solución salina, solución fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección de dextrosa y Ringer lactato. Los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado y triglicéridos de cadena media de aceite de coco y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles con el agua incluyen, pero no se limitan a etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (p. ej., polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidona, *N,N*-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

- 35 Los agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, *p*-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (p. ej., cloruro de bencetonio), metil y propilparabenos y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a cloruro sódico, glicerina y dextrosa. Los agentes de tamponamiento adecuado incluyen, pero no se limitan a fosfato y citrato. Los antioxidantes son como se describen en la presente memoria, que incluyen bisulfito y metabisulfito sódico. Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero no se limitan a hidrocloreuro de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados son como se describen en la presente memoria, que incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen los descritos en la presente memoria, que incluyen monolaurato sorbitán polioxietilénico, monooleato de sorbitán polioxietilénico 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a EDTA. Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, pero no se limitan a hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes complejantes incluyen, pero no se limitan a ciclodextrinas, que incluyen α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina y sulfobutiléter-7- β -ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular para la administración de dosis individuales o múltiples. Las formulaciones farmacéuticas individuales se envasan en una ampolla, un vial o

una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosis múltiples deben contener un agente antimicrobiano en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se conoce y se pone en práctica en la técnica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como soluciones estériles listas para usar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos solubles en seco estériles, que incluyen polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, para reconstituir con un vehículo antes de usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos insolubles en seco estériles para reconstituir con un vehículo antes de usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para usar.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una suspensión, sólido, semisólido o líquido tixotrópico, para administrar como un depósito implantado. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se dispersan en una matriz interior sólida, que está rodeada por una membrana polimérica exterior que es insoluble en fluidos corporales, pero permite que difunda a través el principio activo en las composiciones farmacéuticas.

Las matrices interiores adecuadas incluyen poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado o no plastificado, nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, poli(alcohol vinílico) reticulado y poli(acetato de vinilo) reticulado parcialmente hidrolizado.

Las membranas poliméricas exteriores adecuadas incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, cauchos de neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) ionómero, caucho butilo cauchos de epíclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol.

C. Administración tópica

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía tópica a la piel, orificios o mucosa. La administración tópica, como se usa en la presente memoria, incluye administración (intra)dérmica, conjuntival, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y rectal.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular en cualquier forma farmacéutica adecuada para administración tópica para el efecto local o sistémico, que incluye emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, pomadas, polvos espolvoreables, apósitos, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, pulverizadores, supositorios, vendajes, parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria puede comprender también liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas y mezclas de los mismos.

Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para usar en las formulaciones tópicas proporcionadas en la presente memoria, incluyen, pero no se limitan a vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes de tamponamiento, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, potenciadores de la penetración, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes y gases inertes.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar por vía tópica por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis o inyección con microaguja o sin aguja, tal como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), y BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en las formas de pomadas, cremas y geles. Los vehículos para pomada adecuados incluyen vehículos oleaginosos o hidrocarbonados, que incluyen manteca de cerdo, manteca de cerdo benzoinada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y otros aceites, vaselina blanca; vehículos emulsionables o de absorción, tales como vaselina hidrófila, sulfato de hidroxistearina y lanolina anhidra; vehículos separables en agua, tales como pomada hidrófila; vehículos de pomada solubles en agua, que incluyen polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares; vehículos de

emulsión, sea de emulsiones de agua en aceite (Ag/Ac) o emulsiones de aceite en agua (Ac/Ag), que incluyen alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes). Los vehículos son emolientes, pero en general requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

- 5 La base de crema adecuada puede ser aceite en agua o agua en aceite. Los vehículos para crema pueden ser lavables al agua, y contienen una fase de aceite, un emulsionante y una fase acuosa. La fase de aceite se llama también la fase "interna", que en general está compuesta de vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera a la fase de aceite en volumen, y en general contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

- 10 Los geles son sistemas de tipo suspensión semisólidos. Los geles de una sola fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas sustancialmente de manera uniforme por todo el vehículo líquido. Los agentes gelificantes adecuados incluyen polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos, CARBOPOL®; polímeros hidrófilos, tales como poli(óxidos de etileno), copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y poli(alcohol vinílico); polímeros celulósicos, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas, tales como goma de tragacanto y de xantano; alginato de sodio; y gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante se puede dispersar por trituración, mezclamiento mecánico y/o agitación.

- 20 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía rectal, uretral, vaginal o perivaginal en las formas de supositorios, pesarios, sondas, emplastos o cataplasmas, pastas, polvos, apósitos, cremas, escayolas, anticonceptivos, pomadas, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, pulverizadores o enemas. Estas formas farmacéuticas se pueden fabricar usando procedimientos convencionales como se describe en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes.

- 25 Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para insertar en orificios corporales, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero se funden o ablandan a la temperatura corporal para liberar el o los principios activos dentro de los orificios. Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes de endurecimiento, que producen un punto de fusión cercano a la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria; y antioxidantes como se describe en la presente memoria, que incluyen bisulfito y metabisulfito de sodio. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, Carbowax (polietilenglicol), blanco de ballena, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas adecuadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles tales como poli(alcohol vinílico), metacrilato de hidroxietilo, poli(ácido acrílico); gelatina glicerina. Se pueden usar combinaciones de diferentes vehículos. Los supositorios rectales y vaginales se pueden preparar por el método de compresión o moldeo. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía oftálmica en las formas de soluciones, suspensiones, pomadas, emulsiones, soluciones que forman geles, polvos para soluciones, geles, insertos oculares e implantes.

- 40 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación al tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en forma de un aerosol o solución para suministrar usando un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, tal como un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina o nebulizador, solo o en combinación con un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también se pueden proporcionar en forma de un polvo seco para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, que incluye quitosán o ciclodextrina.

- 45 Las soluciones o suspensiones para usar en un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador se pueden formular para contener etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización o liberación prolongada del principio activo proporcionado en la presente memoria, un propulsor como disolvente; y/o un tensioactivo tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

- 50 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden micronizar a un tamaño adecuado para el suministro por inhalación, tal como de aproximadamente 50 micrómetros o menos, o aproximadamente 10 micrómetros o menos. Las partículas de dichos tamaños se pueden preparar usando un método de molienda conocido por los expertos en la técnica, tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro en lecho fluido, procesamiento por fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por atomización.

Las cápsulas, blísteres y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una

mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria; una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador del rendimiento, tal como *L*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato. Otros excipientes o vehículos adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración inhalada/intranasal pueden comprender además un aroma adecuado, tal como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para administración tópica se pueden formular para la liberación inmediata o liberación modificada, que incluye liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

D. Liberación modificada

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular como una forma farmacéutica de liberación modificada. Como se usa en la presente memoria, la expresión "liberación modificada" se refiere a una forma farmacéutica en la que la velocidad o el sitio de liberación del o de los principios activos es diferente del de una forma farmacéutica inmediata cuando se administra por la misma vía. Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen formas farmacéuticas de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida y de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en formas farmacéuticas de liberación modificada se pueden preparar usando una variedad de dispositivos y métodos de liberación modificada conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a dispositivos de liberación controlada de matriz, dispositivos de liberación controlada osmóticos, dispositivos de liberación controlada de multipartículas, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos de capas múltiples, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación del o de los principios activos también se puede modificar variando los tamaños de partículas y el polimorfismo del o de los principios activos.

Los ejemplos de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a los descritos en las patentes de EE.UU. N°: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; y 6.699.500.

1. Dispositivos de liberación controlada de matriz

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden fabricar usando un dispositivo de liberación controlada de matriz conocido para los expertos en la técnica (véase, Takada et al en "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999).

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se formulan usando un dispositivo de matriz erosionable, que es de polímeros hinchables en agua, erosionables o solubles, que incluyen polímeros sintéticos y polímeros que se encuentran de forma natural y derivados, tales como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles en la formación de una matriz erosionable incluyen, pero no se limitan a quitina, chitosán, dextrano y pululano; goma agar, goma arábica, goma karaya, goma de algarroilla, goma de tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma de xantano y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como pectina; fosfátidos, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; y productos celulósicos, tales como etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato-butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato-trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT) y etilhidroxietilcelulosa (EHEC); polivinilpirrolidona; poli(alcohol vinílico); poli(acetato de vinilo); ésteres de ácidos grasos y glicerol; poliacrilamida; poli(ácido acrílico); copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(metacrilato de 2-hidroxietilo); polilactidas; copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo; copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables; poli-(ácido D-(-)-3-hidroxibutírico); y otros derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo) y cloruro de metacrilato de (trimetilaminoetilo).

En realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El o los principios activos se disuelven o dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente por difusión a través de la matriz inerte una vez administrada. Los materiales adecuados para usar como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, pero no se limitan a plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con

acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) ionómero, caucho butilo cauchos de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, poli(cloruro de vinilo), nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, poldimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, y; 5 polímeros hidrófilos, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, crospovidona y poli(acetato de vinilo) reticulado parcialmente hidrolizado; y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada de matriz, las cinéticas de liberación deseadas se pueden controlar, por ejemplo, por el tipo de polímero usado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partículas del polímero y/o el o los principios activos, la relación del o de los principios activos respecto al polímero, y otros excipientes o vehículos en 10 las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación controlada se pueden preparar por métodos conocidos para los expertos en la técnica, que incluyen la compresión directa, granulación en seco o húmedo seguido de compresión, granulación en estado fundido seguido de compresión.

2. Dispositivos de liberación controlada osmóticos

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden fabricar usando un dispositivo de liberación controlada osmótico, que incluye un sistema de una cámara, sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT) y sistema de núcleo de extrusión (ECS). En general, dichos dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) el núcleo que contiene el o los principios activos; y (b) una membrana semipermeable con al menos un puerto de suministro, que encapsula el 20 núcleo. La membrana semipermeable controla el influjo de agua al núcleo desde un entorno acuoso de uso, de modo que causa la liberación del fármaco por extrusión a través del o de los puertos de suministro.

Además del o de los principios activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que crea una fuerza motriz para el transporte de agua desde el entorno de uso al núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos polímeros hidrófilos hinchables en agua, que también se denominan "osmopolímeros" e "hidrogeles", incluyen, pero no se limitan a polímeros hidrófilos vinílicos y acrílicos, polisacáridos tales como alginato de calcio, poli(óxido de etileno) (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen bloques de PEO grandes, croscarmelosa de sodio, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietil, celulosa (CEC), alginato de sodio, policarbofilo, gelatina, goma de xantano, y glicolato sódico de almidón.

La otra clase de agentes osmóticos son los osmógenos, que son capaces de embeber agua para afectar a un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento de alrededor. Los osmógenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio y sulfato de sodio; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebácico, ácido sórbico, ácido adipico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico y ácido tartárico; urea; y mezclas de los mismos.

Se pueden usar agentes osmóticos de diferentes velocidades de disolución para influir en cómo de rápidamente el o los principios activos son suministrados inicialmente desde la forma farmacéutica. Por ejemplo, se pueden usar azúcares amorfos, tales como MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) para proporcionar el suministro más rápido durante el primer par de horas para producir rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar de forma gradual y continua la cantidad que queda para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. En este caso, el o los principios activos se liberan a una velocidad tal para sustituir la cantidad de principio activo metabolizada y excretada.

El núcleo también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y vehículos como se describe en la presente memoria para potenciar el rendimiento de la forma farmacéutica o para promover la estabilidad o procesamiento.

Los materiales útiles en la formación de la membrana semipermeable incluyen diferentes calidades de compuestos acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que son permeables para el agua e insolubles en agua a pH fisiológicamente pertinentes, o se pueden convertir en insolubles en agua por alteración química, tal como reticulación. Los ejemplos de polímeros adecuados útiles en la formación de recubrimiento, incluyen acetato de celulosa plastificado, no plastificado y reforzado (CA), diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato CA, nitrato de celulosa, butirato acetato de celulosa (CAB), etilcarbamato CA, CAP, 55

metilcarbamato CA, succinato CA, acetato trimelitato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato CA, etilcarbonato CA, cloroacetato CA, oxalato de etilo CA, metil-sulfonato CA, butil-sulfonato CA, p-toluenosulfonato CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta-glucano, triacetato de beta-glucano, acetaldehído acetato de dimetilo, triacetato de goma de algarrobilla, copolímeros de acetato de vinilo-etileno hidroxilado, EC, PEG, PPG, PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, poli(ácidos y ésteres acrílicos) y poli(ácidos y ésteres metacrílicos) y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), poli(ésteres y éteres de vinilo), ceras naturales y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrófoba, en donde los poros están sustancialmente cargados con un gas y no están humedecidos por el medio acuoso pero son permeables al vapor de agua, como se describe en la patente de EE.UU. N° 5.798.119. Dicha membrana hidrófoba pero permeable al vapor de agua está compuesta típicamente de polímeros hidrófobos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de poli(ácido acrílico), poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), poli(fluoruro de vinilideno), poli(ésteres y éteres de vinilo), ceras naturales y ceras sintéticas.

El o los puertos de suministro en la membrana semipermeable se pueden formar después de recubrimiento mediante perforación mecánica o láser. El o los puertos de suministro también se pueden formar in situ por erosión de un tapón de material soluble en agua o por rotura de una parte más fina de la membrana sobre una indentación en el núcleo. Además, los puertos de suministro se pueden formar durante el procedimiento de recubrimiento, como en el caso de recubrimientos de membranas asimétricas del tipo descrito en las patentes de EE.UU. N° 5.612.059 y 5.698.220.

La cantidad total del o de los principios activos liberados y la velocidad de liberación se pueden modular sustancialmente mediante el espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, tamaño y posición de los puertos de suministro.

Las composiciones farmacéuticas en una forma farmacéutica de liberación controlada osmótica pueden comprender además excipientes o vehículos convencionales adicionales como se describe en la presente memoria para promover el rendimiento o procesamiento de la formulación.

Las formas farmacéuticas de liberación controlada osmóticas se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidas para los expertos en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes; Santus y Baker, *J. Controlled Release* 1995, 35, 1-21; Verma et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000, 26, 695-708; Verma et al., *J. Controlled Release* 2002, 79, 7-27).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan como forma farmacéutica de liberación controlada de AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende el o los principios activos y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Véase, la patente de EE.UU. N° 5.612.059 y WO 2002/17918. Las formas farmacéuticas de liberación controlada de AMT se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen la compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo y método de recubrimiento por inmersión.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan como forma farmacéutica de liberación controlada de ESC, que comprende una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el o los principios activos, una hidroxietilcelulosa y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

3. Dispositivos de liberación controlada de multipartículas

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden fabricar como un dispositivo de liberación controlada de multipartículas, que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos o pelets, que van de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 1 mm de diámetro. Dichas multipartículas se pueden hacer por los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen la granulación en húmedo y en seco, extrusión/esferonización, compactación por rodillos, fusión-congelación y núcleos de semillas recubiertas por pulverización. Véase, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; y *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

Otros excipientes o vehículos como se describen en la presente memoria se pueden mezclar con las composiciones farmacéuticas para ayudar en el procesamiento y formación de multipartículas. Las partículas resultantes pueden constituir ellas mismas el dispositivo de multipartículas o se pueden recubrir mediante diferentes materiales que forman película, tales como polímeros entéricos, polímeros hinchables en agua y polímeros solubles en agua. Las multipartículas se pueden procesar además como una cápsula o un comprimido.

4. Suministro dirigido

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también se pueden formular para ser dirigidas a un tejido, receptor u otra área particular del cuerpo del sujeto que se va a tratar, incluyendo sistemas de suministro basados en liposomas, eritrocitos y anticuerpos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a las patentes de EE.UU. N° 6.316.652; 6.274.552; 6.271.359; 6.253.872; 6.139.865; 6.131.570; 6.120.751; 6.071.495; 6.060.082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307; 5.972.366; 5.900.252; 5.840.674; 5.759.542; y 5.709.874.

Nitrito de sodio para usar en métodos de tratamiento

En una realización, se proporciona en la presente memoria el nitrito de sodio de la invención para usar en métodos para tratar un envenenamiento por cianuro, los métodos comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano. En ciertas realizaciones, el método comprende además la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de tiosulfato de sodio (p. ej., tiosulfato de sodio pentahidrato). En ciertas realizaciones, el método comprende además la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de tiosulfato de sodio de calidad farmacéutica (p. ej., tiosulfato de sodio pentahidrato de calidad farmacéutica). Las formas adecuadas y los métodos para hacer tiosulfato de sodio de calidad farmacéutica para la coadministración con nitrito de sodio se proporcionan en la solicitud provisional de EE.UU. N° 61/223.993, presentada el 8 de julio, 2009, titulada COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN TIOSULFATO DE SODIO (N° de expediente del apoderado 11709-007-888), así como en el ejemplo 6 expuesto en la presente memoria. En ciertas realizaciones, el tiosulfato de sodio de calidad farmacéutica se caracteriza por uno o más de lo siguiente:

no contiene menos de 99% en peso y/o no más de aproximadamente 100,5% en peso de tiosulfato de sodio en una base anhidra;

tiene un pH entre 6 y 8 cuando se mide en una disolución al 10% a 25°C;

tiene un contenido de agua de 32% a 37% en peso;

tiene un aspecto de cristales incoloros;

tiene un aspecto transparente e incoloro como una disolución al 10%;

no tiene olor;

tiene un ensayo de identificación positivo para el sodio;

tiene un ensayo de identificación positivo para el tiosulfato;

no tiene turbidez cuando se mezcla con oxalato de amonio TS;

tiene un contenido de metales pesados no mayor de aproximadamente 10 ppm;

no contiene más de 0,01% en peso de carbonato;

no contiene más de 0,005% en peso de materia insoluble;

no contiene más de 200 ppm de cloruro;

no contiene más de 0,001% en peso de sulfuro;

no contiene más de 0,05% o no más de 0,1% en peso de sulfito;

no contiene más de 0,05%, no más de 0,1%, no más de 0,25% o no más de 0,5% en peso de sulfato;

no contiene más de 0,002% en peso de hierro;

no contiene más de 0,01% en peso de calcio;

no contiene más de 0,005% en peso de potasio;

no contiene más de 10 ppm, no más de 100 ppm, no más de 500 ppm, no más de 1000 ppm o no más de 5000 ppm de impurezas orgánicas volátiles;

tiene una cantidad total de NVOC o NPOC no mayor de 60 ppb, no mayor de 2,5 ppm, no mayor de 8 ppm, no mayor de 10 ppm, no mayor de 20 ppm, no mayor de 25 ppm o no mayor de 50 ppm;

no contiene más de 0,05 ppm de mercurio;

no contiene más de 2 ppm de aluminio;

no contiene más de 3 ppm de arsénico;

no contiene más de 0,001% en peso de plomo;

no contiene más de 0,002% en peso de compuestos nitrogenados (como N);

5 no contiene más de 0,003% en peso de selenio;

tiene un recuento aeróbico total de carga microbiana no mayor de 100 CFU/g;

tiene un recuento total de levaduras y mohos no mayor de 20 CFU/g; y

no contiene más de 0,02 EU/mg, no más de 0,1 EU/mg o no más de 0,25 EU/mg de endotoxinas bacterianas.

En ciertas realizaciones, el nitrito de sodio administrado al sujeto no está acidificado.

10 En otra realización, se proporciona en la presente memoria el nitrito de sodio de la invención para usar en métodos para tratar un envenenamiento por sulfuro de hidrógeno, los métodos comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano. En ciertas realizaciones, el nitrito de sodio administrado al sujeto no está acidificado.

15 En otra realización más, se proporciona en la presente memoria nitrito de sodio de la invención para usar en un método para tratar una enfermedad cardiovascular o una afección asociada con el sistema cardiovascular, que incluye, pero no se limita a hipertensión arterial, hipertensión pulmonar, vasoespasmo cerebral, angina, claudicación, enfermedad arterial periférica, isquemia crítica de extremidades y lesión por isquemia-reperfusión de tejido, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano. En ciertas realizaciones, el nitrito de sodio administrado al sujeto no está acidificado.

20 En ciertas realizaciones, la afección asociada con el sistema cardiovascular es una o más de hipertensión pulmonar (p. ej., hipertensión pulmonar neonatal, hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar secundaria), hipertensión sistémica, ulceración cutánea, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, trombosis intravascular y un suceso isquémico del sistema nervioso central.

25 En otra realización más, se proporciona en la presente memoria el nitrito de sodio de la invención para usar en un método para tratar una afección asociada con la hipertensión arterial, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano. En ciertas realizaciones, el nitrito de sodio administrado al sujeto no está acidificado.

30 En otra realización más, se proporciona en la presente memoria el nitrito de sodio de la invención para usar en un método para aumentar el flujo sanguíneo a tejidos, por ejemplo, a tejidos en regiones de baja tensión de oxígeno, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano. En ciertas realizaciones, el nitrito de sodio administrado al sujeto no está acidificado.

35 En otra realización más, se proporciona en la presente memoria el nitrito de sodio de la invención para usar en un método para estimular el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, por ejemplo, dentro de tejidos en regiones de mala circulación y baja tensión de oxígeno, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano. En ciertas realizaciones, el nitrito de sodio administrado al sujeto no está acidificado.

40 En ciertas realizaciones, el menor flujo sanguíneo al tejido es causado directa o indirectamente por al menos una de las siguientes afecciones: anemia de células falciformes, talasemia, enfermedad de hemoglobina C, enfermedad de hemoglobina SC, talasemia falciforme, esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, ovalcitosis hereditaria, deficiencia de glucosa-6-fosfato y otras deficiencias de enzimas de glóbulos rojos, hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), hemoglobinuria paroxística por frío (PCH), púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico (TTP/HUS), anemia hemolítica autoinmunitaria idiopática, anemia hemolítica inmunitaria inducida por fármacos, anemia hemolítica inmunitaria secundaria, anemia hemolítica no inmunitaria causada por agentes químicos o físicos, malaria, malaria por falciparum, bartonelosis, babesiosis, infección por clostridios, infección grave por Haemophilus influenzae tipo b, quemaduras extensas, reacción a transfusión, rabdomiólisis (mioglobinemia), transfusión de sangre envejecida, transfusión de hemoglobina, transfusión de glóbulos rojos, derivación cardiopulmonar, enfermedad coronaria, síndrome de isquemia cardíaca, angina, hemólisis iatrogénica, angioplastia, isquemia miocárdica, isquemia tisular, hemólisis causada por dispositivos intravasculares, hemodiálisis, hipertensión pulmonar, hipertensión sistémica, ulceración cutánea, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica,

trombosis intravascular y un suceso isquémico del sistema nervioso central. En ciertas realizaciones, el tejido es un tejido isquémico.

En otra realización más, se proporciona en la presente memoria el nitrito de sodio de la invención para usar en un método para tratar una afección hemolítica, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano. En ciertas realizaciones, el nitrito de sodio administrado al sujeto no está acidificado.

En ciertas realizaciones, la afección hemolítica incluye una o más de anemia de células falciformes, talasemia, enfermedad de hemoglobina C, enfermedad de hemoglobina SC, talasemia falciforme, esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, ovalocitosis hereditaria, deficiencia de glucosa-6-fosfato y otras deficiencias de enzimas de glóbulos rojos, hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), hemoglobinuria paroxística por frío (PCH), púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico (TTP/HTJS), anemia hemolítica autoinmunitaria idiopática, anemia hemolítica inmunitaria inducida por fármacos, anemia hemolítica inmunitaria secundaria, anemia hemolítica no inmunitaria causada por agentes químicos o físicos, malaria, malaria por falciparum, bartonellosis, babesiosis, infección por clostridios, infección grave por *Haemophilus influenzae* tipo b, quemaduras extensas, reacción a transfusión, rhabdomiólisis (mioglobinemia), transfusión de sangre envejecida, derivación cardiopulmonar y hemodiálisis.

En otra realización más, se proporciona en la presente memoria nitrito de sodio de la invención para usar en métodos para tratar una enfermedad respiratoria o una afección asociada con el sistema traqueopulmonar, que incluye, pero no se limitan a fibrosis quística, tuberculosis pulmonar, neumonía micótica, neumonía bacteriana, neumonía viral, absceso pulmonar, hipertensión pulmonar, embolia pulmonar y vasoespasma pulmonar, los métodos comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria.

En otra realización más, se proporciona en la presente memoria nitrito de sodio de la invención para usar en métodos para tratar una enfermedad dermatológica o una afección asociada con la piel, que incluye, pero no se limita a infección bacteriana de la piel, infección micótica de la piel, infección viral de la piel, infección micótica de las uñas, infección bacteriana de las uñas, infección viral de las uñas, infección micótica de los lechos ungueales, infección bacteriana de los lechos ungueales, infección viral de los lechos ungueales, psoriasis, esclerodermia, inflamación de la piel, inflamación de las uñas e inflamación de los lechos ungueales, los métodos comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria.

En otra realización más, se proporciona en la presente memoria nitrito de sodio de la invención para usar en métodos para tratar, prevenir o reducir el riesgo de infecciones adquiridas en hospitales, tales como infecciones nosocomiales, que pueden originarse por la inserción de un dispositivo (p. ej., un dispositivo médico) y/o el uso de un dispositivo en el cuerpo. En una realización, la infección es causada por o está asociada con *S. aureus*. Dichos usos y dispositivos se exponen en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2007/0239107. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a catéteres urinarios, tubos intratraqueales, catéteres vasculares, puertos de catéter vascular, tubos de drenaje de herida, tubos gástricos. En ciertas realizaciones, el nitrito de sodio administrado al sujeto se acidifica o se administra en combinación con un agente acidificante (p. ej., y ácido).

En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria métodos para preparar o fabricar un medicamento para el tratamiento, prevención o atención integral de una enfermedad o trastorno proporcionado en la presente memoria, o uno de sus síntomas.

Dependiendo de la afección, trastorno o enfermedad que se va a tratar y del estado del sujeto, el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se puede administrar por vías de administración oral, parenteral (p. ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección o implante subcutáneo), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (p. ej., transdérmica o local), y se puede formular en una unidad de dosificación adecuada, solo o junto con excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables, adecuados para cada vía de administración.

La dosis puede ser en la forma de una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis que se administran a intervalos adecuados diarios. Las dosis o subdosis se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que contienen de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 20 ng a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 50 ng a aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 50 ng a aproximadamente 0,2 mg, o de aproximadamente 50 ng a aproximadamente 0,5 mg de principio(s) activo(s) por unidad de dosificación, y si el estado del paciente lo requiere, de modo alternativo, la dosis se puede administrar como una infusión continua.

En ciertas realizaciones, un nivel de dosis adecuado es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día (mg/kg por día), de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día, que se puede administrar como dosis individuales o múltiples. Un nivel de dosis

adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Dentro de este intervalo la dosis puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/kg por día.

En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en la presente memoria, la cantidad terapéuticamente eficaz de nitrito de sodio administrada al sujeto no induce niveles tóxicos de metahemoglobina, y en muchas realizaciones no induce formación de cantidades clínicamente significativas de metahemoglobina en el sujeto. En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz de nitrito de sodio administrada al sujeto induce la producción en el sujeto de no más de aproximadamente 25%, no más de aproximadamente 20%, no más de aproximadamente 10%, no más de aproximadamente 8%, no más de aproximadamente 5%, no más de aproximadamente 3%, no más de aproximadamente 2%, no más de aproximadamente 1% metahemoglobina.

En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en la presente memoria, la cantidad terapéuticamente eficaz de nitrito de sodio se administra una o más veces al día, semana, mes, año o más tiempo. En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en la presente memoria, la cantidad terapéuticamente eficaz de nitrito de sodio se administra de forma intermitente o crónica. En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en la presente memoria, la cantidad terapéuticamente eficaz de nitrito de sodio se administra de forma intermitente o continua durante una o más horas, días, semanas, meses, años o más tiempo.

Terapia de combinación.

El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria también se puede combinar o usar en combinación con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades y afecciones proporcionadas en la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "en combinación" incluye el uso de más de una terapia (p. ej., uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). Sin embargo, el uso de la expresión "en combinación" no restringe el orden en el que las terapias (p. ej., agentes profilácticos y/o terapéuticos) se administran a un sujeto con una enfermedad o trastorno. Se puede administrar una primera terapia (p. ej., un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto proporcionado en la presente memoria) antes de (p. ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas antes), simultáneamente con, o posteriormente a (p. ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) de la administración de una segunda terapia (p. ej., un agente profiláctico o terapéutico) al sujeto. También está contemplada en la presente memoria la terapia triple.

Como se usa en la presente memoria, el término "sinérgico" incluye una combinación del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria y otra terapia (p. ej., un agente profiláctico o terapéutico) que se ha usado o se usa actualmente para tratar, prevenir o atender una enfermedad o trastorno, que es más eficaz que los efectos aditivos de las terapias. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (p. ej., una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) permite el uso de menores dosis de uno o más de las terapias y/o la administración menos frecuente de dichas terapias a un sujeto con un trastorno. La capacidad para usar dosis menores de una terapia (p. ej., un agente profiláctico o terapéutico) y/o administrar dicha terapia con menos frecuencia reduce la toxicidad asociada con la administración de dicha terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de dicha terapia en la prevención o tratamiento de un trastorno). Además, un efecto sinérgico puede producir una mejor eficacia de los agentes en la prevención o tratamiento de un trastorno. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (p. ej., una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir efectos secundarios adversos o indeseados asociados con el uso de cualquier terapia sola.

El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria se puede administrar en combinación o alternado con otro agente terapéutico. En la terapia de combinación, se administran dosis eficaces de dos o más agentes juntos, mientras que en la terapia alterna o de pasos secuenciales, se administra una dosis eficaz de cada agente de forma seriada o secuencial. Las dosis dadas dependerán de las velocidades de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Debe indicarse que los valores de dosis también variarán con la gravedad de la afección que se va a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes y pautas posológicas específicas se deben ajustar a lo largo del tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden administrar en combinación con otras clases de compuestos, que incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), tales como fosforamidón; antagonistas del receptor de tromboxano, tal como ifetrobano; agentes de apertura de canales de potasio; inhibidores de trombina, tales como hirudina; inhibidores de factores de crecimiento, tales como moduladores de la actividad del PDGF; antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); agentes antiplaquetas,

tales como bloqueadores de GPIIb/IIIa (p. ej., abciximab, eptifibatida y tirofiban), antagonistas de P2Y(AC) (p. ej., clopidogrel, ticlopidina y CS-747), y aspirina; anticoagulantes, tales como warfarina; heparinas de bajo peso molecular, tales como enoxaparina; inhibidores del Factor VIIa e inhibidores del Factor Xa; inhibidores de renina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopectidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE), tales como omapatrilat y gemopatrilat; inhibidores de la HMG-CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocido como itavastatina, nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, atavastatina o visastatina); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácidos biliares, tales como Questran; niacina; agentes antiateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; bloqueadores de canales de calcio, tales como besilato de amlodipina; activadores de canales de potasio; agentes alfa-adrenérgicos; agentes beta-adrenérgicos, tales como carvedilol y metoprolol; agentes antiaritmicos; diuréticos, tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, polítiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, ticrinafeno, clortalidona, furosenida, muzolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona; agentes trombolíticos, tales como activador del plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa y complejo activador de estreptoquinasa-plasminógeno anisulado (APSAC); agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (p. ej., metformina), inhibidores de glucosidasa (p. ej., acarbosa), insulinas, meglitinidas (p. ej., repaglinida), sulfonilureas (p. ej., glimepirida, gliburida y glipizida), tiozolidinadionas (p. ej., troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona) y agonistas de PPAR-gamma; antagonistas del receptor mineralocorticoide, tales como espironolactona y eplerenona; secretagogos de hormonas del crecimiento; inhibidores de α P2; inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (p. ej., cilostazol) e inhibidores de PDE V (p. ej., sildenafil, tadalafil y vardenafil); inhibidores de proteína tirosina quinasa; antiinflamatorios; antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus), micofenolato de mofetilo; agentes quimioterapéuticos; inmunosupresores; agentes antineoplásicos y agentes citotóxicos (p. ej., agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas y triazenos); antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina y análogos de pirimidina; antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidores de farnesil-proteína transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (p. ej., cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas, y antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante y acetato de octreotida; agentes disruptores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas; agentes estabilizadores de microtúbulos, tales como paclitaxel, docetaxel y epotilonas A-F; productos derivados de plantas, tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas y taxanos; inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de prenil-proteína transferasa; y ciclosporinas; esteroides, tales como prednisona y dexametasona; fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-alfa, tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, tales como etanercept, rapamicina y leflunimida; inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib; y agentes diversos tales como, tiosulfato de sodio, hidroxurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, satraplatino y carboplatino.

El nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria también se puede proporcionar como un artículo de fabricación usando materiales de envasado bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, p. ej., las patentes de EE.UU. N° 5.323.907; 5.052.558; y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a envases blíster, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas u cualquier material de envasado adecuado para una formulación y modo de administración seleccionados y tratamiento.

También se describen en la presente memoria kits que, cuando los usa un profesional de la medicina, pueden simplificar la administración de cantidades adecuadas de los ingredientes activos a un sujeto. El kit descrito en la presente memoria puede incluir un recipiente y una forma farmacéutica del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria.

El kit puede incluir un recipiente que comprende una forma farmacéutica del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria, en un recipiente que comprende uno o más agentes terapéuticos distintivos descritos en la presente memoria.

Los kits descritos en la presente memoria pueden incluir además dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a jeringas, inyector sin aguja, bolsas de goteo, parches e inhaladores. Los kits descritos en la presente memoria también pueden incluir condones para la administración de los principios activos.

Los kits descritos en la presente memoria pueden incluir además vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más principios activos. Por ejemplo, si se proporciona un principio activo en una forma sólida que se debe reconstituir para la administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el principio activo se puede disolver para formar una solución estéril sin partículas que es adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: vehículos acuosos, que incluyen, pero no se limitan a agua para inyección USP, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico, inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles con el agua que incluyen, pero no se limitan a alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos que incluyen, pero no se limitan a aceite de maíz, aceite

de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

El nitrito de sodio también se puede usar con respecto a un dispositivo médico. Los dispositivos médicos ilustrativos se exponen en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2007/0239107. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a catéteres urinarios, tubos intratraqueales, catéteres vasculares, puertos de catéter vascular, tubos de drenaje de herida, tubos gástricos. El dispositivo puede contener o estar recubierto con el nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria. Con respecto a un catéter urinario, el nitrito de sodio podría estar contenido en la parte inflable o expandible que se inserta en el sujeto, contenida en el colector o contenido en el tubo asociado con el dispositivo.

10 La descripción se entenderá mejor mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Como se usa en la presente memoria, los símbolos y conversiones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos, independientemente de si una abreviatura particular está definida específicamente, están de acuerdo con los usados en la bibliografía científica moderna, por ejemplo, en el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. Específicamente, pero sin limitación, se pueden usar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva: g (gramos); mg (miligramos); ml (mililitros); µl (microlitros); mM (milimolar); µM (micromolar); mmol (milimoles); eq. (equivalente); h (horas); min (minutos).

Para todos los ejemplos a continuación, se pueden usar métodos de tratamiento y purificación convencionales conocidos para los expertos en la técnica. Salvo que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente salvo que se indique otra cosa. Se pretende que las metodologías ilustradas en los siguientes ejemplos ilustren la química aplicable mediante el uso de ejemplos específicos.

Ejemplo 1

Preparación de nitrito de sodio de calidad farmacéutica

En atmósfera de nitrógeno, se cargó agua desionizada (18,3 litros) en un reactor de 189,25 litros (50 galones) de atmósfera inerte. Se añadieron al reactor 15 kilogramos de nitrito de sodio de calidad no farmacéutica. El reactor se volvió a hacer inerte con nitrógeno. La mezcla se calentó lentamente a 50°C y después se agitó durante 10 min adicionales para formar una disolución transparente.

La disolución se enfrió a 25°C y se transfirió a un tambor de plástico de 208,18 litros (55 galones). Se añadieron 60 gramos de carbón activado al tambor y la disolución se mezcló durante 30 minutos.

El contenido del tambor se filtró y se transfirió al reactor de 189,25 litros (50 galones). El reactor de 189,25 litros (50 galones) se enfrió a 5°C, y después se agitó a esa temperatura hasta que se observó cristalización. Se cargaron 50 kg de etanol en el reactor y se agitó a 5°C durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró. Se cargaron 19,7 kg adicionales de etanol en el reactor de 189,25 litros (50 galones) y se lavó hacia el filtro.

El material sólido se transfirió desde el filtro a las bandejas de secado. El material sólido se secó con vacío completo a menos de 65°C durante 12 horas usando un purgado de nitrógeno sobre la bandeja.

El rendimiento del producto para este lote era 59%.

El análisis del nitrito de sodio proporcionado en la presente memoria del procedimiento de purificación se resume en la Tabla 1.

Tabla 1.

Análisis	Resultado del ensayo
Ensayo USP	99,2%
Cromatografía iónica	99,8%
Sodio	Cumple ^a
Nitrito	Cumple ^a
pH de disolución al 10% a 25°C	7,9
Pérdida por secado	<0,01%

Metales pesados	NMT 10 ppm
Nitrato de sodio	< 0,05%
Carbonato de sodio	< 0,01%
Materia insoluble	0,001 %
Cloruro	< 0,005%
Sulfato	< 0,01%
Hierro	<0,001%
Calcio	< 0,01%
Potasio	<0,001%
Etanol	< 0,1% (1000 ppm)
Carbono orgánico no volátil total o equivalente	< 5,6 ppm
Mercurio	< 0,05 ppm
Aluminio	< 2 ppm
Arsénico	< 1 ppm
Agente antiapelmazante residual	< 10 ppm
Selenio ICP-OES o equivalente	< 0,001%
Endotoxinas bacterianas	< 0,018 EU/mg

a. La identificación del sodio y nitrito se determinaron usando los ensayos de identificación, Método 191, como se describe en la USP XXXII (2009).

Durante el secado, se analizó la pérdida por secado y el contenido de agua del nitrito de sodio en varios intervalos. Una vez que el material alcanzó las especificaciones adecuadas tanto para la pérdida por secado como para el contenido de agua, se detuvo el secado.

Ejemplo 2

Método de determinación del carbono orgánico no volátil total en el nitrito de sodio

El carbono orgánico no volátil total se determinó usando un analizador de TOC InnovOx laboratory (GE Analytical Instruments, Inc., Boulder, CO.). El agua usada de patrón, el reactivo y la preparación de la muestra tenían un carbono orgánico total (TOC) no mayor de 0,10 ppm. El ácido fosfórico era de calidad de reactivo ACS. El persulfato de sodio se obtuvo de General Electric. La sacarosa USP se usó como un patrón de referencia. El nitrógeno comprimido no tenía más de 1 ppm de CO₂ y no más de 1 ppm de hidrocarburo total (THC).

El ácido fosfórico (6 N) usado como disolución se acidificación se preparó añadiendo aproximadamente 100 ml de agua a un matraz aforado de 250 ml, seguido de la adición lenta de 100 ml de ácido fosfórico y añadiendo agua adicional para completar el volumen final de 250 ml.

La disolución de persulfato de sodio (30%) usada como un oxidante se preparó por adición de 150 0,1 g de persulfato de sodio a un matraz aforado de 500 ml y añadiendo agua adicional para completar el volumen final de 500 ml, después de disolverse el persulfato de sodio. La disolución se dejó asentar durante 3 días antes de usar, y se usó en el plazo de 14 días de la preparación.

El patrón de disolución madre de sacarosa (250 ppm de carbono basado en 0,50 mg de carbono/1,2 mg de sacarosa) se preparó disolviendo 9 mg de sacarosa en 15 ml de agua. El patrón de TOC (10 ppm) se preparó añadiendo 4 ml del patrón de disolución madre de sacarosa a un matraz aforado de 100 ml, seguido de la adición de agua para llevar el volumen a 100 ml a temperatura ambiente. El patrón de TOC (2 ppm) se preparó añadiendo 10 ml del patrón de 10 ppm de TOC a un matraz aforado de 50 ml, seguido de la adición de agua para llevar el volumen a 50 ml a temperatura ambiente. El patrón de TOC (0,5 ppm) se preparó añadiendo 5 ml del patrón de 10 ppm de TOC a un matraz aforado de 100 ml, seguido de la adición de agua para llevar el volumen a 100 ml a temperatura ambiente.

La disolución de muestra de nitrito de sodio se preparó añadiendo 5,0 g de muestra en un matraz aforado de 100 ml,

seguido de la adición de agua para llevar el volumen a 100 ml a temperatura ambiente.

El instrumento de InnovOx se calibró con agua y los patrones de 0,5 ppm, 2 ppm y 10 ppm de TOC, usando los siguientes parámetros del instrumento como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2.

Nombre del protocolo	Cal. de nitrito de sodio
Número de puntos	4
Intervalo	0 - 1000 ppm
Ácido	6,0%
Oxidante	45,0%
Rociado	4,0 min
Corrección del blanco	Desactivado
Autodilución	Desactivado
Tipo de cal.	Pt - Pt
Repeticiones	7
Rechazos	2

5

Los requisitos de la curva de calibración eran que i) el coeficiente de correlación (r) de la media de las repeticiones no debe ser menor de 0,99; ii) la RSD para los patrones de 2 ppm y 10 ppm de TOC no debe ser mayor de 10%; iii) el límite de cuantificación (LOQ) no debe ser mayor de 3 ppm, que se calculó como sigue:

$$\text{LOQ} = (10)(A)(B) / (C-D)$$

10 y iv) el límite de detección (LOD) no debe ser mayor de 1 ppm, que se calculó como sigue

$$\text{LOD} = (3)(A)(B) / (C-D)$$

donde:

A era la concentración de carbono en el patrón de 0,5 ppm de TOC;

B era la desviación estándar de la concentración de TOC determinada en la preparación del blanco;

15 C era la concentración media de TOC determinada en el patrón de 0,5 ppm de TOC; y

D es la concentración media de TOC determinada en la preparación del blanco.

Las muestras se analizaron usando los siguientes parámetros del instrumento como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3.

Número de puntos	4
Intervalo	0 - 1000 ppm
Ácido	6,0%
Oxidante	45,0%
Rociado	4,0 min
Lavado	Dilución
Corrección del blanco	Desactivado
Calibración	Cal. de nitrito de sodio

Repeticiones	6
Rechazos	2

El patrón de 2 ppm de TOC se usó antes y después de cada análisis de muestra.

Los requisitos de idoneidad del sistema eran que i) la RSD para el patrón de 2 ppm de TOC no debe ser mayor de 10%; ii) el porcentaje de respuesta teórica (%T) para las determinaciones del patrón de 2 ppm de TOC no debe ser menor de 90% y no mayor de 110%; que se calculaba como sigue:

$$\%T = 100 \times A/B;$$

donde:

A era el resultado determinado por el analizador (ppm); y

B era la concentración del patrón de 2 ppm de TOC (ppm);

iii) para cualquier muestra que tenía una respuesta de muestra en o por encima del LOQ, la RSD no debía ser mayor de 15%; iv) el carbono orgánico total (TOC) era igual a $A \times 20$, donde A era el resultado determinado por el analizador (ppm); si A es menor que el LOD, el resultado se calculaba usando el LOD en lugar de A, lo que establece el límite superior para el TOC, si A es menor que el LOQ, pero mayor que el LOD, el valor de LOQ establece el límite superior para el TOC.

Ejemplo 3

Determinación de impureza de nitrito y nitrato en el nitrito de sodio

Los patrones y las muestras se prepararon en agua purificada y se analizaron por cromatografía iónica (IC) usando una columna de intercambio iónico (Dionex Ionpac AS12A) y detección por conductividad suprimida. La separación se logró por elución isocrática con fase móvil acuosa que contenía carbonato de sodio 2,7 mM y bicarbonato de sodio 0,3 mM. Se evaluaron los parámetros de rendimiento de idoneidad del sistema, especificidad, linealidad e intervalo, LOD/LOQ, exactitud, recuperación, precisión, precisión intermedia, especificidad, robustez y estabilidad de la disolución analítica. Los LOD se calculó que eran 0,01 µg/ml para el nitrito de sodio y 0,04 µg/ml para el nitrato de sodio. Los LOQ se calculó que era 0,08 µg/ml para ambos compuestos.

La linealidad para el nitrito de sodio se evaluó usando una serie de patrones de 60, 90, 120, 150 y 180 µg/ml. Cada disolución se inyectó por duplicado. Se mostró que el método era lineal de 60 a 180 µg/ml de nitrito de sodio con un coeficiente de correlación (R) de 0,9999.

La linealidad para el nitrito de sodio se evaluó usando una serie de patrones en el intervalo de 0,04 a 6,0 µg/ml. Cada disolución se inyectó por duplicado. Se mostró que el método era lineal de 0,152 a 6,067 µg/ml de nitrato de sodio con un coeficiente de correlación (R) de 0,9997.

Ejemplo 4

Detección de impurezas de óxidos de nitrógeno en el nitrito de sodio

La concentración de los óxidos de nitrógeno (NO_x) totales en una disolución que contiene nitrito de sodio se cuantificó usando electrodo de óxido de nitrógeno (NO_x) (Orion Modelo 94-46) midiendo la respuesta del electrodo (mV) y expresada en términos de µg/ml o ppm de nitrógeno. El límite de detección para las impurezas totales de óxido de nitrógeno se determinó que era aproximadamente 1 ppm. Antes de la determinación de las impurezas totales de óxido de nitrógeno, se calibró el pHímetro usando los tampones de pH 4,0 y 7,0. La linealidad de la respuesta del electrodo de NO_x también se determinó usando disolución de KCl 0,1 M acidificada y diferentes cantidades del patrón de 1000 ppm de NO_x, que se preparó disolviendo 492 ± 10 mg de nitrito de sodio en agua hasta 100 ml finales. A pH < 1,8, el nitrito en la concentración de 4,92 mg/ml se convierte en la cantidad equivalente de óxidos de nitrógeno, y la correspondiente concentración es 1000 mg/µl de nitrógeno. La disolución de KCl 0,1 M acidificada se preparó mezclando 15 ml de HCl 1 N con KCl 0,1 M hasta un volumen final de 500 ml. Durante la medición, la disolución se mantuvo de 20 a 25°C y el pH de la disolución de sodio de muestra no era menor de 6,7. Se mostró que el método era específico para el NO_x en presencia de nitrato y nitrito.

Ejemplo 5

Cuantificación de alquil-naftalenosulfonatos en el nitrito de sodio

Se desarrolló un método para la cuantificación del alquilnaftalenosulfonato (ANS) en una disolución que contenía nitrito de sodio (p. ej., 50 mg/ml). El método se usó para determinar el ANS en el intervalo de aproximadamente 1 a

aproximadamente 200 ppm con un límite de detección de 0,3 ppm. Se usaron espectrometría de masas y cromatografía líquida adaptados para la cuantificación del ANS en una muestra que contenía nitrito de sodio.

5 Se prepararon varios patrones de ANS en agua en el intervalo de 1 ng/ml a 10 mg/ml para determinar el modo de detección óptimo y optimizar los parámetros del detector. Se prepararon patrones enriquecidos en ANS en el intervalo de 1 ppm a 500 ppm en una disolución de nitrito de sodio (50 mg/ml) para ensayar el intervalo y linealidad del método.

Se evaluaron los parámetros de rendimiento de especificidad, linealidad e intervalo, LOD/LOQ, exactitud, precisión y reproducibilidad. Se mostró que el método, junto con una regresión cuadrática produce datos cuantitativos válidos dentro del intervalo de 1 a 200 ppm con un coeficiente de corrección (R) de 0,998.

10 Ejemplos de referencia 6

Preparación de tiosulfato de sodio pentahidrato de calidad farmacéutica

15 En atmósfera de nitrógeno, se cargaron 381,0 gramos de azufre y agua desionizada (3 litros) en un matraz de cuatro bocas de 12 litros con atmósfera inerte con un termopozo, torio, refrigerante de reflujo, un agitador de hélice y una sonda de pH Orion con pHímetro. La suspensión se agitó y se cargaron 1000,1 gramos de sulfito de sodio y agua desionizada (2 litros) en el matraz. La temperatura de inicio era 20,9°C y pH = 10,2. La suspensión se calentó a 97°C durante 4 horas (pH a las cuatro horas = 7,5). Se retiró el calor y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche con agitación. La suspensión se filtró con un filtro de microfibra de vidrio de 1,6 micrómetros para dar una disolución amarilla transparente. Después la disolución se concentró en un rotavapor con una temperatura del baño de 60°C +/- 5°C con un vacío de 700-730 mm de Hg. Después de 3 horas y 45 minutos, la disolución tenía una gravedad específica de 1,405 y la disolución tenía una masa de 2,821 gramos. La disolución se transfirió en atmósfera de nitrógeno a un matraz de cuatro bocas, de 5 litros, equipado con un termopozo, torio y un agitador de hélice. La disolución se enfrió a 25°C y se introdujo un cristal de muestra de tiosulfato sódico pentahidrato en la disolución. Después la disolución se enfrió a 0 +/- 5°C y se agitó durante 45 minutos. La precipitación empezó a producirse cuando la disolución alcanzó 23,7°C. Se separó por filtración un sólido cristalino blanco usando un embudo filtrante con placa porosa. Las aguas madre se usaron para lavar los sólidos del matraz de reacción. El sólido se transfirió a placas de secado y se puso durante la noche en un horno de vacío con una temperatura de 20°C. Durante el secado, se analizó el contenido de agua del tiosulfato de sodio pentahidrato en diferentes intervalos. Una vez que el material alcanzaba las especificaciones para el contenido de agua (es decir, de aproximadamente 32 a aproximadamente 37% en peso) se detenía el secado. El sólido secado tenía una masa final de 1016,2 gramos (52% de rendimiento).

Los ejemplos expuestos antes se proporcionan para dar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo hacer y usar las realizaciones reivindicadas, y no se pretende que limiten el alcance de lo que se describe en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Nitrito de sodio que no contiene más de 0,02% en peso de carbonato de sodio y no más de 10 ppm de un agente antiapelmazante,
en donde el nitrito de sodio tiene una pérdida por secado no mayor de 0,25% en peso;
- 5 en donde el contenido de agua en el nitrito de sodio no es mayor de 0,5% en peso;
en donde el nitrito de sodio no contiene más de 0,4% en peso de nitrato de sodio, no más de 0,005% en peso de materia insoluble, no más de 0,005% en peso de cloruro, no más de 0,01% en peso de sulfato, no más de 0,001% en peso de hierro, no más de 0,01% en peso de calcio, no más de 0,005% en peso de potasio, no más de 0,05 ppm de mercurio, no más de 2 ppm de aluminio, no más de 3 ppm de arsénico, y no más de 0,003% en peso de selenio;
- 10 en donde el nitrito de sodio no contiene más de 10 ppm, no más de 100 ppm, no más de 500 ppm, no más de 1000 ppm, o no más de 5000 ppm de impurezas orgánicas volátiles;
en donde el contenido de carbono orgánico no volátil total en el nitrito de sodio no es mayor de 2,5 ppm o no mayor de 10 ppm;
en donde el nitrito de sodio tiene un recuento aeróbico total de carga microbiana no mayor de 100 CFU/g, tiene un recuento total de levaduras y mohos no mayor de 20 CFU/g, no contiene más de 0,25 EU/mg de endotoxinas bacterianas;
en donde el nitrito de sodio no contiene menos de 97% en peso y no más de 101% en peso de nitrito de sodio medido por el ensayo colorimétrico de la USP; y
en donde el contenido de metales pesados en el nitrito de sodio no es mayor de 10 ppm.
- 20 2. Una composición farmacéutica que comprende el nitrito de sodio de la reivindicación 1, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la composición se formula para administración oral, parenteral, inhalación, nasal, intravesical, vaginal, rectal, sublingual, oftálmica o tópica.
- 25 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la composición se formula como una forma farmacéutica individual.
5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es agua.
6. Un método para preparar el nitrito de sodio farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- 30 (a) poner en contacto el nitrito de sodio con agua a una primera temperatura de 45 a 55°C en atmósfera inerte;
(b) enfriar la disolución a una segunda temperatura de 20°C a 30°C;
(c) poner en contacto el agua que contiene nitrito de sodio con un carbón activado;
(d) poner en contacto la mezcla con alcohol etílico; y
(e) generar el nitrito de sodio a una tercera temperatura de 0°C a 10°C en atmósfera inerte.
- 35 7. El nitrito de sodio de la reivindicación 1, para usar en un método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dérmica, envenenamiento por cianuro o envenenamiento por sulfuro de hidrógeno.
8. El nitrito de sodio para usar en un método de tratamiento del envenenamiento por cianuro de la reivindicación 7, en donde el método comprende además la administración de tiosulfato de sodio.
- 40 9. El nitrito de sodio de la reivindicación 1, para usar en un método de tratamiento, prevención y reducción del riesgo de una infección adquirida en el hospital.
10. El nitrito de sodio de la reivindicación 1, para usar en un método de estimulación del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos.