(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 782 106**

(51) Int. CI.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2016 PCT/EP2016/076669**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.05.2017 WO17077032**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2016 E 16790403 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3370693**

(54) Título: **Formulaciones mejoradas de levosimendán para administración intravenosa como infusión o inyección y como concentrado de infusión**

(30) Prioridad:

06.11.2015 EP 15193521

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.09.2020

(73) Titular/es:

CARINOPHARM GMBH (100.0%)
Bahnhofstraße 18
31008 Elze, DE

(72) Inventor/es:

WEILAND, ANDREA

(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

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones mejoradas de levosimendán para administración intravenosa como infusión o inyección y como concentrado de infusión

Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere a formulaciones mejoradas que comprenden levosimendán para uso farmacéutico, y particularmente a formulaciones que comprenden levosimendán para administración intravenosa como soluciones de infusión o inyección o como concentrados de infusión. Por lo tanto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden levosimendán en las que el levosimendán está presente en forma solubilizada, y el uso de tales formulaciones en el campo de la medicina. Las formulaciones tienen concentraciones terapéuticamente y comercialmente útiles de levosimendán. Las soluciones de la invención también tienen una capacidad mejorada a pH fisiológico (pH 7,4) y son particularmente útiles como soluciones de infusión o inyección o concentrados de infusión. Las composiciones según la presente invención también se pueden secar por pulverización o liofilizar para obtener un polvo seco que es muy estable y que forma la solución original después de la reconstitución en agua u otro disolvente adecuado. El levosimendán o (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]hidrazono]propano dinitrilo es útil en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para uso en un método de tratamiento de una insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia cardíaca descompensada aguda (ADHF).

Antecedentes de la invención

[0002] Muchas sustancias farmacológicas activas y también levosimendán y/o sus metabolitos activos OR-1896 y/o OR-1855 (dichos metabolitos también se describen en el documento de patente internacional WO 2005/107756) son lipófilos, es decir, solo escasamente o insignificantemente solubles en agua. La escasa solubilidad en agua de levosimendán provoca grandes dificultades en su formulación, particularmente cuando se necesitan soluciones acuosas homogéneas, estériles y fácilmente administrables. Por lo tanto, la fabricación de soluciones de levosimendán implica una serie de problemas causados por la sensibilidad del levosimendán a las influencias químicas y físicas. Por ejemplo, el levosimendán en solución es sensible a una degradación química que limita la vida útil de las soluciones y puede producir productos de degradación indeseables.

[0003] El levosimendán, que es el enantiómero (-) de [[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]hidrazono]propano dinitrilo, y métodos para su preparación se describen en el documento de patente europea EP 565546 B1 y el documento de patente internacional WO 97/35841. El levosimendán es potente en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y tiene una unión significativa dependiente del calcio a la troponina. El levosimendán es un polvo cristalino a temperatura ambiente y tiene un pKa de 6,26. A temperatura ambiente, la solubilidad de levosimendán en tampón de fosfato es de 0,4 mg/ml a un pH fisiológico de 7,4. A un valor de pH de 2, la solubilidad es tan baja como de 0,02 mg/ml. El levosimendán no es estable en soluciones acuosas a pH fisiológico y sufre descomposición hidrolítica. Por lo tanto, el levosimendán es poco soluble en agua y precipita fácilmente de las soluciones acuosas. La precipitación de soluciones intravenosas es extremadamente peligrosa ya que las partículas de material pueden ocluir los vasos sanguíneos.

[0004] La formulación comercial actual (Simdax) (véase también el documento de patente europea EP 1 210 085 B1) se basa en el uso de etanol anhidro y povidona (PVP) como disolventes. Y el ácido cítrico anhidro también se usa para obtener una concentración de 2,5 mg de levosimendán por ml a un pH de aproximadamente 3. Según el documento de patente europea EP 1 210 085 B1, otros agentes potenciadores de la solubilidad también incluyen disolventes conjuntos tales como el propilenglicol, polialquilenglicoles, por ejemplo, polietilenglicol, poloxámeros o polivinilpirrolidona y ácido linoleico o monolaurato de glicerilo.

[0005] En el documento de patente europea EP 1 210 085 B1 se eligió utilizar un enfoque de disolvente orgánico por razones de estabilidad química a un pH de aproximadamente 3. Sin embargo, el etanol es un veneno celular fuerte y debe evitarse en el tratamiento de seres humanos por varias razones.

[0006] El documento de patente china CN 1470238 divulga preparaciones de levosimendán basadas en agua en donde la solubilidad del levosimendán en agua se ha mejorado mediante el uso de hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

[0007] El documento de patente china CN 1839842 A divulga composiciones farmacéuticas que contienen levosimendán y, como agente potenciador de la solubilidad, solutol HS15 (macrogol-15-hidroxiesterato).

[0008] El documento de patente china CN 1626085 A divulga un procedimiento para la preparación de composiciones farmacéuticas de levosimendán en donde la beta-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina o 3-hidroxipropil-beta-ciclodextrina se pueden utilizar como solubilizantes.

[0009] El documento de patente china CN 101411708 A divulga composiciones farmacéuticas que contienen levosimendán e hidroxipropil-beta-ciclodextrina que sirve como agente solubilizante.

[0010] El documento de patente china CN 1611220 A divulga preparaciones que contienen levosimendán junto con ácido cítrico, lípidos de fósforo y 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina como agentes solubilizantes.

[0011] El documento de patente china CN1689573 A divulga preparaciones de levosimendán-beta-ciclodextrina. Se puede usar más etanol y ácido cítrico para obtener soluciones parenterales.

[0012] Mediante la aplicación de un enfoque de solubilización alternativo es factible obtener una formulación farmacéutica de levosimendán a valores de pH alternativos, también a pH fisiológico.

[0013] El levosimendán formulado como se describió anteriormente, es decir, usando un enfoque de disolvente orgánico (etanol anhidro y/o PVP), solo puede diluirse con una solución de glucosa al 5% y usando un procedimiento de dilución predefinido. Además, las opciones de medicación conjunta con otros fármacos en el mismo sistema iv son muy limitadas. Mediante la presente invención, se evitan las desventajas de la administración intravenosa de levosimendán en etanol y también el peligro correspondiente de precipitación al diluir el concentrado en soluciones de infusión. Además, la solución puede usarse ventajosamente a un valor de pH fisiológico y la solución puede diluirse con diferentes soluciones de infusión estándar.

Descripción de la invención

[0014] Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención superar la solubilidad limitada de levosimendán y desarrollar formulaciones farmacéuticas, especialmente de administración intravenosa que comprendan como ingrediente activo el levosimendán lipófilo que superen las limitaciones de muchos enfoques conocidos y especialmente del enfoque que usa disolventes orgánicos. También es un objetivo de la presente invención proporcionar formulaciones mejoradas de levosimendán que sean química y físicamente estables bajo almacenamiento prolongado y que sean adecuadas para administración parenteral y en particular intravenosa. Las formulaciones se diluirán con soluciones de infusión acuosas a valores fisiológicos del pH.

[0015] Los objetivos anteriores se han resuelto ahora en particular por la composición farmacéutica según la presente reivindicación 1 y también por el producto sólido seco según la reivindicación 13 y el método según la reivindicación 19.

[0016] En las reivindicaciones adjuntas se divulgan realizaciones preferidas adicionales de la invención.

[0017] Por lo tanto, en un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene levosimendán con estabilidad mejorada, que comprende levosimendán como ingrediente activo, y un solubilizante seleccionado del grupo que consiste en sulfo-butil-éter-beta-ciclodextrina, alfa-ciclodextrina y beta-ciclodextrina metilada y sus mezclas, derivados de polietileno de alfa-tocoferol, y ácidos biliares, con la condición de que se excluya el uso de disolventes conjuntos tales como etanol, propilenglicol, polietilenglicol, poloxámeros o polivinilpirrolidona.

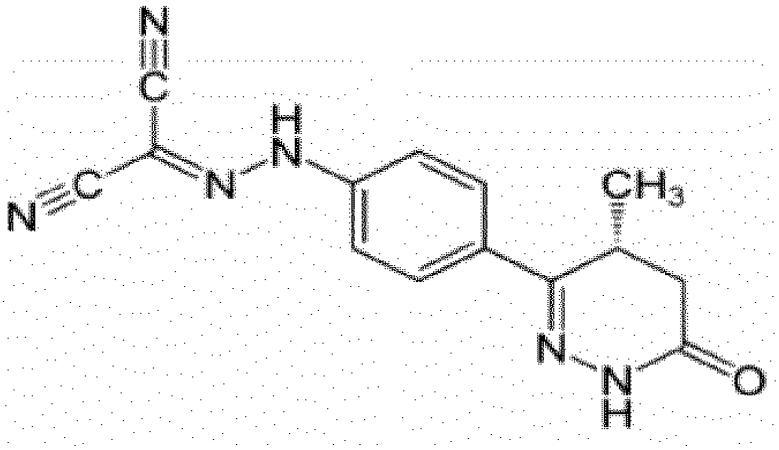
[0018] En otro aspecto, la invención proporciona un polvo seco que se puede obtener de una composición farmacéutica que contiene levosimendán como se define anteriormente, en donde los polvos secos se pueden obtener por secado, preferiblemente por liofilización o secado por pulverización o una solución que comprende el levosimendán solubilizado, en donde el levosimendán se solubiliza mediante el uso de un solubilizante seleccionado del grupo que consiste en sulfo-butil-éter-beta-ciclodextrina, alfa-ciclodextrina y beta-ciclodextrinas metiladas y sus mezclas, derivados de polietileno de alfa-tocoferol, ácidos biliares o mezclas de los mismos con la condición de que se excluya el uso de disolventes conjuntos tales como el etanol, propilenglicol, polietilenglicol, poloxámeros o polivinilpirrolidona. Opcionalmente, se puede usar un vehículo farmacéutico adecuado para la liofilización, por ejemplo, la glicina.

[0019] Se descubrió sorprendentemente que las formulaciones/composiciones según la presente invención pueden someterse a secado por pulverización o liofilización, por lo que se obtienen polvos o sólidos, en los que preferiblemente se obtiene una estructura micelar o un compuesto de inclusión. A partir de dicho polvo o sólido, que tiene propiedades de solubilidad y estabilidad de almacenamiento aceptables, se puede obtener una solución de fármaco reconstituido, que forma rápidamente una solución nuevamente y que recupera sus propiedades originales en solución. La solución reconstituida es adecuada para una administración parenteral, y es particularmente adecuada para la inyección o infusión, especialmente en forma de una dosis inicial o como una infusión. Preferiblemente, la dosificación diaria de levosimendán en un ser humano está dentro del intervalo de aproximadamente 0,1-50 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,2-20 mg, dependiendo, por ejemplo, de la ruta de administración, edad, peso corporal y estado del paciente. Las concentraciones plasmáticas máximas preferidas de levosimendán en estado de equilibrio para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva están dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 ng/ml, más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 150 ng/ml, y especialmente de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 ng/ml. Levosimendán puede administrarse por vía intravenosa con una velocidad de infusión en el intervalo de aproximadamente 0,005-100 µg/kg/minuto, típicamente de 0,01 a 10 µg/kg/minuto, más típicamente de aproximadamente 0,02 a 1 µg/kg/minuto. Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con infusión continua, la velocidad adecuada es preferiblemente de 0,05-0,4 µg/kg/minuto de levosimendán. Por consiguiente, también es un objetivo de la presente invención proporcionar un polvo liofilizado para inyección o infusión con buena solubilidad, buena estabilidad y buen almacenamiento a largo plazo.

[0020] La presente invención supera el problema de la escasa solubilidad de levosimendán, también denominado ingrediente activo a continuación, al mejorar la solubilidad de levosimendán en un disolvente mediante la adición de un tercer compuesto o mezcla de compuestos, denominado solubilizante o agente solubilizante a continuación. La solubilización como se usa en el presente documento pretende significar una conversión de una sustancia hidrófoba, es decir, en el presente caso el levosimendán, en agregados solubles en agua bajo la influencia del solubilizante. Según la presente invención, no se requieren disolventes conjuntos tales como el etanol o propilenglicol o polialquilenglicol, por ejemplo, polietilenglicol, poloxámeros o polivinilpirrolidona (véase el documento de patente europea EP 1 210 085 A).

[0021] El solubilizante puede actuar, entre otras cosas, mediante la formación de complejos, es decir, el ingrediente activo y el solubilizante forman un complejo, o formando micelas, es decir, el ingrediente activo se incorpora a o se enreda en las micelas. Este tipo de solubilización también se conoce como solubilización micelar.

[0022] El término ingrediente activo tal como se usa en el presente documento pretende referirse al levosimendán que tiene la siguiente fórmula química



así como a sus metabolitos farmacéuticamente activos. Los metabolitos farmacéuticamente activos son, por ejemplo, los compuestos conocidos como OR-1896 y/o OR-1855. OR-1896 es el producto de reacción de la hidrazona a la amina correspondiente, mientras que OR-1855 representa su producto de acilación (J.A. Segal et al., J. Pharm. Exp. Therap. 325, 331 (2008)). OR-1855 y OR-1896 también puede ser todos los productos de degradación de la hidrolización de la cadena lateral de levosimendán. Debe tenerse en cuenta que los productos resultantes de la degradación hidrolítica durante el almacenamiento (por ejemplo OR-1420 [producto de degradación mono-hidrolizado]) no son los mismos que los productos del metabolismo. OR-1746 es un producto formado por la oxidación de levosimendán en una solución etanólica y se refiere al (4-etoxi-6-imino-5-{[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-fenil]hidrazono}-5,6-dihidro-1(H)-pirimidin-2ilideno)-[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-fenilazo] acetonitrilo y OR-1420 se refiere a (E)-2-ciano-2-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil] hidrazono] acetamida.

[0023] Según la invención, se pueden aplicar los siguientes enfoques para la solubilización del ingrediente activo:

a) Solubilización por formación de un complejo con ciclodextrinas parenteralmente adecuadas o mezclas de estas ciclodextrinas: según la presente invención para una administración parenteral se usan las siguientes ciclodextrinas: sulfo-butil-éter-beta-ciclodextrina (una ciclodextrina aniónica), alfa-ciclodextrina y beta-CD's metiladas.

b) Solubilización por micelarización. La solubilización micelar es una técnica de solubilización fisicoquímica. Las micelas son aglomerados que tienen típicamente una dimensión coloidal. Están formadas por compuestos anfifílicos, o sea, el solubilizante. Las micelas pueden incorporar sustancias lipófilas en su núcleo o la sustancia lipófila puede enredarse en varias posiciones dentro de las paredes de las micelas.

[0024] El solubilizante para la micelarización puede seleccionarse del grupo que consiste en derivados de polietileno de alfa-tocoferol y ácidos biliares. También dentro del alcance de la presente invención están las mezclas de uno o más de estos solubilizantes.

[0025] Para la solubilización del ingrediente activo por micelarización los siguientes solubilizantes se pueden usar preferiblemente: D-alfa tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato, sales biliares, por ejemplo, glicocolato de sodio, sal sódica del ácido taurocólico, sal sódica del ácido taurodesoxicólico, colato de sodio, macrogol glicerol ricino oleato, micelas de copolímero en bloque de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno), micelas mixtas compuestas de fosfatidilcolina de soja/glicolato de sodio.

[0026] Se describen adicionalmente los siguientes enfoques c)-h):

c) También es posible solubilizar el levosimendán mediante la formación de micelas poliméricas y/o micelas híbridas. En esta aproximación, en particular, se pueden usar los siguientes solubilizantes: polietilenglicol-polietileno (PEG2000-PE o PEG5000-PE) o PEG-PCL o PEG-DSPE (diestearoil-PE), PEG-DOPE (dioleil-PE) (núcleo lípido y una cubierta de polímero hidrófilo) o PEG-PLA (ácido poliláctico).

d) Solubilización de levosimendán usando tensioactivos basados en azúcar, (tales como los ésteres de sacarosa, por ejemplo, el estearato, palmitato, laurato de sacarosa etc.), ésteres de ácido graso de trehalosa (como por ejemplo capril- y lauril-monoésteres), agentes tensioactivos no iónicos compuestos de poliglucósidos de alcoholes grasos, por ejemplo Plantacare®, y n-octil-beta-glucopiranósido y otros como por ejemplo, n-dodecil-beta-D-maltopiranósido.

e) También se pueden preparar nanoemulsiones A/A, respectivamente, emulsión de grasa parenteral, por ejemplo, emulsiones de triglicéridos de cadena media, para solubilizar el ingrediente activo, por ejemplo, también mediante el uso de aceite de soja, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo y otros aceites parenteralmente adecuados utilizables emulsionados con fosfatidilcolina de huevo o fosfatidilcolina de soja.

f) Una solubilización a través de liposomas también es una opción abarcada por la presente invención. Por ejemplo se puede utilizar dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC) u otra fosfatidilcolina adecuada, ya sea completamente saturada o parcialmente insaturada y sus respectivos portadores de carga u otros aditivos detergentes tales como, por ejemplo, polisorbatos (por ejemplo, 80 o 20), o sales biliares (por ejemplo, colato de sodio), así como PEG-fosfolípidos (por ejemplo, DSPE-PEG 2000: N-(carbonil-metoxipolietilenglicol 2000)-1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina y otros) como excipientes para obtener liposomas.

g) Todavía adicionalmente, se puede aplicar una solubilización por formación de complejos de los lípidos, por ejemplo, a través de composiciones de DMPC/DMPG (dimiristoil fosfatidil glicerol) y esta es abarcada por la presente invención.

h) Aún más, se describe una solubilización a través de los denominados vehículos sólidos/vehículos hidrófilos. Por ejemplo, pueden usarse gelucires (polietilenglicolglicéridos compuestos de mono y diésteres de polietilenglicol). Especialmente se puede usar Gelucire® 48/16 (PEG-32-estearato [CAS: 9004-99-3]), en donde se solubiliza el levosimendán.

[0027] Se da preferencia particular a la solubilización por formación de complejos con ciclodextrinas y/o solubilización por micelarización.

[0028] La(s) ciclodextrina(s) o cualquier mezcla de las mismas se seleccionan del grupo que consiste en sulfo-butil-éter-beta-ciclodextrina, metil-beta-ciclodextrina, alfa-ciclodextrina (como el producto Cavamax W6 Pharma-alfadex) y mezclas de las mismas.

[0029] Las micelas pueden formarse mediante la agregación de un solo tipo de solubilizante, pero la formación de micelas híbridas también está dentro del alcance de la presente invención. Además, las micelas poliméricas representan una realización adicional de la presente invención.

[0030] El solubilizante formador de micelas se puede seleccionar de los solubilizantes como se especificó anteriormente, o cualquier mezcla de los mismos. Solubilizantes formadores de micelas particularmente preferidos se seleccionan del grupo que consiste en D-alfa tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato, también referido como TPGS a continuación, glicocolato de sodio y cualquier mezcla de los mismos.

[0031] Usando los enfoques descritos en a) - h) es posible obtener una concentración adecuada de levosimendán también a un pH de 7,4 en una formulación acuosa o basada en agua, dicha formulación es adecuada para la administración parenteral y se puede lograr una concentración de 1 a 15 mg de ingrediente activo, es decir, levosimendán, por ml de solución. Más preferiblemente, la concentración es de 2 a 12 mg/ml, aún más preferiblemente de 2 a 10 mg/ml o de 2 a 8 mg/ml. Particularmente preferido, la concentración es de 2,5 mg de levosimendán/ml o superior a 2,5 mg de levosimendán/ml. Según una realización adicional de la presente invención, la concentración del ingrediente activo es de 3 mg/ml o más, preferiblemente de 4 mg/ml o más. Al secar la formulación se puede obtener, adicionalmente, una estabilidad aceptable lo que permite una producción comercial y el establecimiento de una fecha de caducidad acorde. La composición seca se puede reconstituir añadiendo cuando se necesite una cantidad respectiva de un disolvente adecuado para obtener nuevamente las concentraciones mencionadas anteriormente. La solución reconstituida recupera sus propiedades originales y es adecuada para la administración parenteral, en particular para la inyección o infusión.

[0032] La composición farmacéutica según la presente invención puede comprender un solo tipo de solubilizante, que puede ser seleccionado a partir de los solubilizantes como se especifica en las reivindicaciones, o cualquier combinación de los solubilizantes anteriores mencionados. Los solubilizantes están comprendidos en cantidades tales que se pueda lograr una solubilización del ingrediente activo en el disolvente.

[0033] Para composiciones que comprenden una o más ciclodextrina(s) como solubilizante, la al menos una ciclodextrina está presente preferiblemente en una relación mmolar en comparación con el ingrediente activo dentro del intervalo de 1-10 mmoles de ciclodextrina(s) : 1 mmol de levosimendán. Preferiblemente, el exceso de

ciclodextrina(s) es de 2-10 mmoles de ciclodextrina(s) : 1 mmol de levosimendán, aún más preferiblemente de 7-9 mmoles de ciclodextrina(s) : 1 mmol de levosimendán.

[0034] Para composiciones que comprenden uno o más solubilizantes formadores de micelas, el al menos un solubilizante formador de micelas está presente preferiblemente en una relación mmolar en comparación con el ingrediente activo dentro del intervalo de 1-50 mmoles de solubilizante(s) formador(es) de micelas : 1 mmol de levosimendán. Preferiblemente, el exceso de ciclodextrina(s) es de 2 a 40 mmoles de solubilizante(s) formador(es) de micelas : 1 mmol de levosimendán, aún más preferiblemente de 4-20 mmoles de solubilizante(s) formador(es) de micelas : 1 mmol de levosimendán.

[0035] Según otra realización de la presente invención, el solubilizante(s), y en particular el solubilizante(s), formador(es) de micelas es/están presente(s) en una cantidad por encima de la concentración micelar crítica (CMC) del(los) solubilizante(s) respectivos. La concentración es preferiblemente al menos 0,02 por ciento en peso, basado en la composición líquida. Aún más preferiblemente, el límite inferior es de 0,04 por ciento en peso, preferiblemente 0,08 por ciento en peso, más preferiblemente 2 por ciento en peso. El límite superior es 45 por ciento en peso, preferiblemente 20 por ciento en peso, más preferiblemente 18 por ciento en peso o 15 por ciento en peso, de nuevo basado en la composición líquida.

[0036] Para el succinato de D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000, la concentración de micelas crítica (CMC) es del 0,02 por ciento en peso. Las micelas se forman típicamente hasta una concentración de aproximadamente el 20 por ciento en peso. Además, para el ricinooleato de macrogol glicerol, la concentración crítica de micelas (CMC) se encuentra en aproximadamente el 0,02 por ciento en peso.

[0037] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s), que son conocidos en general por la persona experta. El excipiente debe tener preferiblemente una buena solubilidad y proteger o estabilizar el ingrediente activo en condiciones de baja temperatura y alto vacío durante la liofilización y/o durante el almacenamiento. El excipiente también puede afectar de manera beneficiosa la estructura y elegancia del producto y la capacidad de reconstitución del producto seco.

[0038] Las composiciones particularmente preferidas según la presente invención, y en particular las que comprenden un solubilizante formador de micelas o micelas con el ingrediente activo incorporado, respectivamente, pueden comprender al menos un agente formador de torta como excipiente. El uso de tales agentes formadores de torta dará como resultado una torta porosa o una matriz cristalina o parcialmente cristalina después de la liofilización, lo que tiene un comportamiento de reconstitución mejorado. Además, el agente formador de torta evitará un "vuelo hacia fuera" del ingrediente activo durante la liofilización. Se da preferencia particular a los agentes formadores de torta seleccionados del grupo que consiste en aminoácidos, carbohidratos, por ejemplo, monosacáridos, disacáridos, alcoholes de azúcar, oligosacáridos, polisacáridos, péptidos, compuestos poliméricos, sales y mezclas de los mismos. Aún más preferidos son los agentes formadores de torta seleccionados del grupo que consiste en manitol, sacarosa, maltosa, trehalosa, glicina, cloruro de sodio y mezclas de los mismos.

[0039] En particular, sulfo-butil-éter-beta-ciclodextrina (SBECD), metil-beta-ciclodextrina y alfa-ciclodextrina pueden también actuar como excipientes ya que son azúcares cíclicos y ya que sulfo-butil-éter-beta-ciclodextrina, metil-beta-ciclodextrina y alfa-ciclodextrina aumentan Tc (temperatura de colapso, determinada por microscopía liofilizada)/Tg' (determinada por calorimetría diferencial de barrido) y, por lo tanto, permiten la liofilización a temperaturas elevadas. Además, la presencia de las ciclodextrinas anteriores dará como resultado tortas liofilizadas mejoradas y evitará que los ingredientes farmacéuticos activos "vuelen fuera" durante la liofilización. Según una realización preferida de la invención, SBECD, alfa-ciclodextrina y metil-beta-ciclodextrina forman complejos 1:1 con levosimendán. Por lo tanto, será posible diluir sin fin las respectivas soluciones de ciclodextrinas/levosimendán con agua en cada solución para infusión.

[0040] El al menos un agente formador de torta está preferiblemente presente en una cantidad en un intervalo de 1 a 50 veces, preferiblemente de 2 a 30 veces el peso del ingrediente activo. La glicina y/o el manitol pueden estar comprendidos en los sistemas micelares en una cantidad de 2-15% (p/p), preferiblemente en una cantidad de 5-10% (p/p). La adición de glicina y/o manitol da como resultado una composición seca que tiene un comportamiento de reconstitución mejorado y permite una solución rápida. El producto seco es poroso y parcialmente cristalino. La trehalosa también se puede usar como agente formador de torta.

[0041] El disolvente en el que el ingrediente activo se solubiliza antes de su secado, así como el disolvente utilizado para la reconstitución antes de la administración de la composición farmacéutica puede ser cualquier disolvente adecuado para la administración intravenosa. El disolvente puede ser agua, más preferiblemente agua para inyección (WFI). El disolvente también puede ser un sistema de tampón isotónico. Los sistemas de tampón farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el sistema de tampón farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse del grupo que consiste en tampones de citrato, lactato, acetato y fosfato. Según una realización de la presente invención, el pH del disolvente para la solubilización puede ajustarse antes de secar la solución. Preferiblemente, el disolvente para la solubilización se puede ajustar a un pH en el intervalo de 4,0 a 8,0, más preferiblemente a un pH de 4,0 a 7,0 y lo más preferible de aproximadamente 5,0-6,0, antes de secar la solución. Esto

ayudará a proteger el ingrediente activo de la descomposición hidrolítica durante el secado, es decir, durante el tiempo necesario para completar la congelación de la solución para la liofilización.

[0042] Según una realización de la presente invención, el valor del pH del agua, en particular del agua utilizada para la reconstitución, o el valor del pH del sistema de tampón, en particular el sistema de tampón utilizado para la reconstitución, puede ajustarse a un valor de pH en el intervalo de 7,0 a 8,0, preferiblemente en el intervalo de 7,2 a 7,6, y aún más preferiblemente a un valor del pH de aproximadamente 7,4. Por consiguiente, es posible un ajuste del valor del pH del disolvente al valor del pH del plasma. Para la reconstitución, el pH del disolvente usado entonces puede ajustarse preferiblemente a un pH en el intervalo de 7,0 a 8,0, más preferiblemente en el intervalo de 7,2 a 7,6, y aún más preferiblemente a un valor de pH de aproximadamente 7,4 usando un tampón adecuado. Además, el disolvente para la reconstitución se puede seleccionar para proporcionar isotonicidad.

[0043] Según una realización, la composición farmacéutica de la presente invención excluye la necesidad de grandes contenidos de disolventes orgánicos. Es decir, la composición farmacéutica comprende poco o ningún disolvente orgánico tal como los alcoholes. En particular, según una realización, la composición farmacéutica está libre de alcoholes primarios, por ejemplo, etanol. Esto se aplica a la solución antes del secado y/o a la solución reconstituida para la administración.

[0044] Una realización particularmente preferida de las presentes invenciones es una composición farmacéutica que comprende levosimendán, sulfobutil éter beta-ciclodextrina (SBECD) y en forma líquida agua para inyección (WFI) u otro disolvente adecuado, tal como una solución de infusión. La composición puede comprender opcionalmente uno o más excipientes adecuados. Según otra realización, la composición farmacéutica consiste en estos componentes. Las ciclodextrinas son adecuadas para mejorar el comportamiento de liofilización de la composición farmacéutica, ya que son azúcares cíclicos y proporcionarán una torta elegante y evitarán que el ingrediente activo "vuele fuera" durante la liofilización.

[0045] Otra realización particularmente preferida de las presentes invenciones es una composición farmacéutica que comprende levosimendán, succinato de D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS), glicina y en forma líquida agua para inyección (WFI) u otro disolvente adecuado, tal como una solución de infusión. La composición puede, además de la glicina, opcionalmente comprender uno o más excipiente(s) adecuado(s). Según otra realización, la composición farmacéutica consiste en estos componentes.

[0046] Otra forma de realización especialmente preferida de las presentes invenciones es una composición farmacéutica que comprende levosimendán, glicocolato de sodio (SGC), glicina y agua en forma líquida para inyección (WFI) u otro disolvente adecuado, tal como una solución de infusión. La composición puede, además de la glicina, opcionalmente comprender uno o más excipiente(s) adecuado(s). Según otra realización, la composición farmacéutica consiste en estos componentes.

[0047] Para todas estas realizaciones anteriores particularmente preferidas de la presente invención, la concentración del ingrediente activo es de 1 a 15 mg de ingrediente activo, es decir, levosimendán, por ml de solución. Más preferiblemente, la concentración es de 2 a 12 mg/ml, aún más preferiblemente de 2 a 10 mg/ml o de 2 a 8 mg/ml. La concentración de al menos 2,5 mg de levosimendán/ml o superior es particularmente preferida. Según una realización adicional de la presente invención, la concentración del ingrediente activo es de 3 mg/ml o más, preferiblemente 4 mg/ml o más. La composición seca se puede reconstituir añadiendo como sea necesario una cantidad respectiva de un disolvente adecuado para obtener nuevamente las concentraciones mencionadas anteriormente. La solución reconstituida recupera sus propiedades originales y es adecuada para la administración parenteral, en particular para la inyección o infusión.

[0048] La sulfo-butil-éter-beta-ciclodextrina está presente preferiblemente en una relación mmolar en comparación con el ingrediente activo dentro del intervalo de 1-15 mmoles de ciclodextrina(s) : 1 mmol de levosimendán. Preferiblemente, el exceso de ciclodextrina(s) es de 4-12 mmoles de ciclodextrina(s) : 1 mmol de levosimendán, aún más preferiblemente de 6-10 mmoles de ciclodextrina(s) : 1 mmol de levosimendán.

[0049] El succinato de D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS) o el glicocolato de sodio (SGC) está preferiblemente presente en una relación mmolar en comparación con el ingrediente activo dentro del intervalo de 1-50 mmoles de solubilizante(s) formador(es) de micelas : 1 mmol de levosimendán. Preferiblemente, el exceso de solubilizante(s) formador(es) de micelas es de 2-40 mmoles de solubilizante(s) formador(es) de micelas : 1 mmol de levosimendán, aún más preferiblemente de 4-20 mmoles de solubilizante(s) formador(es) de micelas : 1 mmol de levosimendán. Según otra realización, el solubilizante respectivo está presente en una cantidad superior a la concentración crítica de micelas (CMC). La concentración es preferiblemente al menos 0,02 por ciento en peso, basado en la composición líquida. Aún más preferiblemente, el límite inferior es de 0,04 por ciento en peso o 0,08 por ciento en peso o 2 por ciento en peso. El límite superior es preferiblemente de 45 por ciento en peso, más preferiblemente 20 por ciento en peso, aún más preferiblemente 18 por ciento en peso o 15 por ciento en peso, de nuevo basado en la composición líquida.

[0050] Si está presente en las realizaciones particularmente preferidas de la presente invención, la glicina está comprendida preferiblemente en los sistemas micelares en una cantidad de 2-15% (p/p), más preferiblemente en una

cantidad de 5-10% (p/p). La presencia de glicina proporcionará una torta elegante durante la liofilización y evitará que el ingrediente activo "vuele fuera" durante la liofilización.

[0051] Estas combinaciones han demostrado ser particularmente útiles, ya que proporcionan una buena solubilización y buena capacidad de reconstitución.

[0052] Según otro aspecto, también es posible desarrollar micelas mixtas formadas por dos solubilizantes que forman la micela. Estas son, por ejemplo, SPC (fosfatidilcolina de soja)/SGC (glicocolato de sodio) o SPC/TPGS (succinato de D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000).

[0053] Para la obtención de una composición líquida con el levosimendán solubilizado se pueden utilizar preferentemente los siguientes procedimientos. A partir de la solución así obtenida, se puede obtener la composición farmacéutica seca como se detallará más adelante.

[0054] En cuanto se refiere a la realización inventiva que usa al menos una ciclodextrina revindicada como solubilizante, se prepara una solución de la(s) ciclodextrina(s) respectiva(s) en un disolvente adecuado como se especifica anteriormente, preferiblemente agua para inyección (WFI) o un sistema de tampón isotónico (por ejemplo, agua para inyección a pH 7,4 ya que es posible el ajuste del pH al plasma), a la que se agrega levosimendán en pequeñas porciones para obtener la concentración objetivo como se especifica anteriormente. Tras la formación de una solución transparente, preferiblemente con la ayuda de un ajuste del pH, la solución se filtra asépticamente estéril para obtener el líquido para el posterior llenado de recipientes adecuados para el posterior secado.

[0055] Para la obtención de micelas desde un punto de vista de la tecnología del proceso hay varios enfoques de fabricación viables. Según un enfoque se añade al solubilizante presente en el disolvente, que es, por ejemplo, agua, el ingrediente activo en pequeñas porciones. De este modo, el ingrediente activo se solubiliza por interacción con las micelas o los solubilizantes que forman micelas. La solución obtenida de este modo, después de uno o más pasos de filtración estériles opcionales, finalmente se seca, preferiblemente se liofiliza. Según otro enfoque, se puede producir una premezcla (dispersión sólida) disolviendo todos los componentes en un disolvente orgánico adecuado (etanol) y luego secando por pulverización dicha mezcla. La mezcla así obtenida producirá las micelas tras la redispersión en un disolvente adecuado, que puede ser agua o agua con el pH ajustado. Después de uno o más pasos opcionales de filtración estéril, la solución finalmente puede secarse, preferiblemente liofilizarse.

[0056] Según una realización de la presente invención, la solubilización en micelas de levosimendán se logra preparando una solución del(de los) solubilizante(es) formador(es) de micelas en un disolvente, al que luego se agrega el ingrediente activo en pequeñas porciones para obtener la concentración objetivo como especificado anteriormente. Por ejemplo, se prepara una solución de ricinoleato de macrogol glicerol súper refinado (calidad libre de peróxido) en agua o un sistema de tampón isotónico (por ejemplo, agua para inyección preferiblemente a pH 7,4) a la cual se agrega el ingrediente activo en pequeñas porciones para obtener la concentración objetivo. Tras la formación de una solución amarilla transparente, la solución se filtra asépticamente estéril para obtener el líquido para el posterior llenado de recipientes adecuados para el posterior secado. Levosimendán tiene un pKa de 6,3 (ácido débil según Brönstedt). Si el pH se ajusta con NaOH a 7,4, se obtiene una solución amarilla transparente. Sin embargo, si el color de la solución cambia a naranja, entonces el análisis de la solución muestra que hay productos de degradación presentes (véase a continuación: ejemplo 5).

[0057] Según otra realización de la presente invención, se prepara una solución de una sal biliar, por ejemplo, glicocolato de sodio en agua o un sistema de tampón isotónico (por ejemplo, agua para inyección preferiblemente a pH 7,4) a la que se agrega el ingrediente activo en pequeñas porciones para obtener la concentración objetivo como se especifica anteriormente. Tras la formación de una solución transparente de color amarillo-naranja, la solución se filtra asépticamente estéril para obtener el líquido para el posterior llenado de recipientes adecuados para el posterior secado.

[0058] También se describe una preparación de micelas mixtas. Para hacerlo se disuelven junto con el ingrediente activo fosfatidil colina (por ejemplo, fosfatidil colina de soja o de huevo) y una sal biliar (por ejemplo, colato de sodio) en una proporción molecular definida, preferiblemente en una relación de 10:1 a 1:10, más preferiblemente 5:1 a 1:5, a la concentración objetivo como se especifica anteriormente en metanol o en otro disolvente orgánico o mezcla de disolventes adecuados. Después de obtener una solución transparente, la solución así obtenida se evapora a sequedad, por ejemplo, al vacío (rotavapor, el denominado método de película) para obtener un producto seco. El producto de película seca se vuelve a dispersar luego con un disolvente adecuado, por ejemplo, agua o un sistema de tampón isotónico (por ejemplo, agua para inyección preferiblemente a pH 7,4) y se obtiene una solución transparente de color amarillo-naranja donde el ingrediente activo se solubiliza dentro de la micela mixta. Sin embargo, si el color es naranja, el análisis de la solución muestra que hay productos de degradación presentes.

[0059] Según una realización adicional de la presente invención, se prepara una solución de succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 (VitE-TPGS) en agua o un sistema de tampón isotónico (por ejemplo, agua para inyección preferiblemente a pH 7,4) agitando y calentando hasta aproximadamente 40°C para obtener una solución acuosa transparente a la que se agrega levosimendán en pequeñas porciones para obtener la concentración objetivo. Tras la

formación de una solución transparente de color amarillo-naranja, la solución se filtra asépticamente estéril para obtener el líquido para el posterior llenado de recipientes adecuados y para el posterior secado.

[0060] En una realización adicional de la presente invención, se preparan micelas poliméricas que contiene levosimendán. Se preparan como se describe anteriormente para la solubilización micelar. Alternativamente, se puede usar el método de la película como se describe anteriormente en las micelas mixtas.

[0061] En una realización adicional de la presente invención, se puede obtener una solubilización de levosimendán por agitación directa, a este respecto nos referimos a la solubilización micelar bajo agitación directa.

[0062] En una realización adicional de la presente invención, la solubilización de levosimendán se puede lograr simplemente mediante el uso de emulsiones grasas parenterales comercialmente disponibles tales como por ejemplo Lipofundin o Intralipid u otras. El levosimendán se dispersa previamente en polisorbato 80 súper refinado aplicando fuerza de cizalla, luego esta mezcla previa se agrega a la emulsión de grasa parenteral disponible comercialmente y luego se somete a homogeneización a alta presión.

[0063] En todavía otra realización de la presente invención, la solubilización de levosimendán en liposomas es posible mediante la aplicación del denominado método de película por el cual una solución orgánica de excipientes formadores de liposomas y levosimendán se prepara a la concentración objetivo. La solución se somete luego a secado al vacío y tras la dispersión de la película así obtenida, se forman MLVs (vesículas multilamelares) que son objeto de posterior homogeneización por métodos estándar para la homogeneización de liposomas, es decir, homogeneización a alta presión, extrusión a través de policarbonato grabado en cadena, etc. Otra posibilidad es la diálisis de micelas mixtas que se preparan y luego se dializan, obteniéndose así liposomas mediante la eliminación de la sal biliar.

[0064] También se describe la solubilización de levosimendán mediante la formación de un complejo lipídico de levosimendán: la preparación se realiza de la siguiente manera, el levosimendán se disuelve en etanol, se filtra estéril y luego se agrega asépticamente a una solución filtrada estéril asépticamente de DMPC y DMPG en diclorometano. De esta solución, el DCM se elimina por evaporación. La suspensión estéril de levosimendán así obtenida se diluye adicionalmente con tampón isotónico estéril (por ejemplo, agua de inyección que tiene un pH de 7,4) y luego se somete a homogeneización a alta presión para obtener una nano suspensión adecuada para la vía parenteral.

[0065] Según una realización preferida de la presente invención, las formulaciones líquidas de la composición de la invención forman micelas por las que se solubiliza el levosimendán lipófilo. Las micelas en las soluciones según la presente invención tienen preferiblemente un diámetro de 250 nm o menos, especialmente de 5 a 250 nm.

[0066] Las formulaciones líquidas así obtenidas según la presente invención que contienen el levosimendán solubilizado también pueden someterse a un proceso de secado para obtener un polvo o sólido adecuado para inyección o infusión que tenga buena solubilidad, buena estabilidad y largo período de almacenamiento (véase las tablas 1 a 3 a continuación).

[0067] Una realización adicional de la presente invención es, por lo tanto, un polvo seco o sólido que comprende levosimendán y al menos un solubilizante como se reivindica, en donde el levosimendán está presente en una forma solubilizada. La composición farmacéutica seca se puede obtener secando las soluciones mencionadas anteriormente que comprenden el ingrediente activo solubilizado. La composición farmacéutica seca es la forma de almacenamiento que es adecuada para la reconstitución antes de la administración.

[0068] Un método para preparar tal polvo seco o sólido comprende las etapas de (i) proporcionar una solución del al menos un solubilizante reivindicado en un disolvente, (ii) agregar el levosimendán a esa solución, (iii) esterilizar, preferiblemente con filtración estéril la solución obtenida de este modo, (iv) opcionalmente cargar por separado la solución esterilizada, y (v) secar, preferiblemente liofilizando o secando por pulverización, la solución esterilizada.

[0069] Estas etapas (i) a (iv) se pueden realizar como se especificó anteriormente. Según una realización, antes del secado, preferiblemente por liofilización o por pulverización, el pH de la solución a secar puede ajustarse preferiblemente a un pH en el intervalo de 4,0 a 8,0, más preferiblemente en el intervalo de 4,0 a 7,0 y lo más preferible de aproximadamente 5,0-6,0. El ajuste puede realizarse después del paso número (ii) pero antes del paso (iii), por ejemplo. Esto ayudará a proteger el ingrediente activo de la descomposición hidrolítica durante el secado, por ejemplo, durante el tiempo necesario para completar la congelación de la solución para su posterior liofilización. Para ajustar el pH se usa preferiblemente ácido acético, debido a su baja volatilidad. El secado se puede lograr mediante secado por pulverización o liofilización. Para la reconstitución, el pH se puede ajustar a un pH en el intervalo de 7,0 a 8,0.

[0070] Los procesos de secado por pulverización y liofilización son en general conocidos por el experto, y varios tipos convencionales de secado por pulverización y liofilización se describen adecuadamente en el estado de la técnica, por ejemplo, en libros de texto relevantes.

[0071] En general, los procesos de liofilización comprenden tres etapas, a saber, congelación, secado primario y secado secundario. Durante la congelación, la solución a secar se convierte en estado sólido. La congelación se realiza por debajo de una temperatura crítica, que es la temperatura de colapso (Tc) para productos amorfos. La congelación también puede comprender al menos una etapa de recocido. Durante el secado primario, el disolvente

congelado se sublima a presión reducida, dando como resultado un producto seco, estructuralmente intacto. El secado primario se realiza controlando la temperatura de la bandeja (Ts) y la presión de la cámara (Pc). El secado secundario se realiza para eliminar la humedad residual aún unida al producto después del secado primario. El contenido de humedad residual puede ser tan alto como de 7-8%. El secado secundario se realiza a una temperatura de bandeja más alta para reducir el contenido de humedad residual, que es preferiblemente inferior al 3%.

[0072] Se ha demostrado para los sistemas micelares que en el polvo seco se mantiene la estructura de las micelas. El polvo se puede almacenar en recipientes y se puede reconstituir con una solución acuosa, preferiblemente con un pH en el intervalo de 7,2 a 7,6, o simplemente con agua para inyección. En esta solución acuosa será posible agregar más aditivos tales como tampones y otros excipientes farmacéuticos habituales. En particular, si según una realización de la presente invención, se usa un ácido para ajustar el pH en el intervalo de 4,0 a 6,0 antes del secado, como se explicó anteriormente, para la reconstitución, el pH del disolvente entonces usado se puede ajustar preferiblemente a un pH en el intervalo de 5,0 a 8,0, más preferiblemente en el intervalo de 7,2 a 7,6, y aún más preferiblemente a un valor de pH de aproximadamente 7,4 usando un tampón adecuado.

[0073] La reconstitución de la composición farmacéutica se puede lograr mediante la adición de un disolvente en una cantidad tal que se consiga un concentrado para inyección. En ese concentrado, el ingrediente activo está comprendido en una cantidad de 1 a 15 mg de ingrediente activo, es decir, levosimendán, por ml de concentrado. Más preferiblemente, la concentración es de 2 a 12 mg/ml, aún más preferiblemente de 2 a 10 mg/ml o de 2 a 8 mg/ml. Particularmente preferido, que la concentración sea de al menos 2,5 mg de levosimendán/ml o más. Según una realización adicional de la presente invención, la concentración del ingrediente activo es de 3 mg/ml o más, preferiblemente 4 mg/ml o más. Antes de la administración, el concentrado puede diluirse adicionalmente en una solución de infusión estándar.

[0074] Alternativamente, el polvo seco o sólido se puede diluir mediante la adición de un disolvente adecuado, por ejemplo una solución de infusión estándar, para obtener directamente una solución de infusión para la administración. En este caso, el disolvente adecuado debería tener preferiblemente un valor de pH en el intervalo de 7,2 a 7,6, más preferiblemente aproximadamente 7,4. La isotonicidad del disolvente es necesaria y, puede, por ejemplo, ser proporcionada por el disolvente.

[0075] Ventajosamente, el producto farmacéutico seco de la presente invención se puede reconstituir con un disolvente que tiene un valor de pH cercano a o que tenga el pH fisiológico. El disolvente se puede elegir para que sea de alta aceptación farmacéutica. En particular, se puede evitar el uso de disolventes orgánicos, tales como el etanol. El cumplimiento del paciente puede mejorarse y los efectos secundarios pueden reducirse.

[0076] En un aspecto adicional, la presente invención por lo tanto se refiere a la composición farmacéutica descrita anteriormente para su uso como un medicamento. Aún más preferiblemente, la composición farmacéutica es para usar en un método de tratamiento de una insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia cardíaca descompensada aguda (ADHF).

[0077] Preferiblemente, la composición farmacéutica está presente como un polvo seco, aún más preferido en forma liofilizada, y se reconstituye antes de la administración añadiendo un disolvente adecuado como se especifica anteriormente. Es decir, la presente invención también se refiere al polvo seco descrito anteriormente para su uso como medicamento, preferiblemente para su uso en un método para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva (AHF) o la insuficiencia cardíaca descompensada aguda (ADHF).

[0078] La reconstitución se realiza preferiblemente idealmente a, o cerca de la hora prevista de administración con el fin de evitar cualquier contaminación con microbios. El experto está familiarizado con el manejo de composiciones farmacéuticas para reconstitución y soluciones reconstituidas.

[0079] Para la administración, la composición farmacéutica puede reconstituirse en una solución adecuada para administración intravenosa, dicha solución es en particular un concentrado para inyección o una solución para infusión o una solución para inyección. El concentrado de infusión comprende el levosimendán en una cantidad de 1 a 15 mg/ml de solución, preferiblemente de 2,5 mg/ml de solución. El concentrado puede usarse como una dosis inicial, preferiblemente por infusión, o para una infusión continua (perfusión con cierta velocidad de infusión). Se dosifica por kg de peso corporal y función hepática.

[0080] El disolvente para la reconstitución puede ser agua, que tiene preferiblemente el pH en el intervalo de 7,2 a 7,6, o tal vez un sistema de tampón isotónico, preferiblemente un sistema de tampón isotónico que tiene un pH en el intervalo de 7,2 a 7,6. El disolvente utilizado para la reconstitución puede ser tal que se pueda lograr la isotonicidad y un pH fisiológicamente aceptable.

[0081] La invención se describirá ahora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Vitamina E-TPGS como solubilizante

[0082] Usando Celine^{3D}, se investiga una formulación de fármaco basada en vitamina E TPGS. De particular interés son las características micelares y los efectos del ciclo de homogeneización de congelación/descongelación. Se determinaron las siguientes propiedades de las micelas: ·

• Propiedades de morfología y forma (volumen, área, radios principales)

• Distribución estadística de las propiedades de forma de las micelas

• Descripción de una agregación de las micelas

• Distribución de las micelas en la muestra

Muestras medidas

[0083] Se suministraron dos muestras de vitamina E TPGS (formulación al 20% (m/m)) en tampón de fosfato isotónico pH 7,4: ·

• Formulación, 1 ml, 10 mg/ml de levosimendán en la formulación

• Control, 1 ml, sin ingrediente farmacéutico activo.

Breve resumen de los resultados

[0084] La formulación y la muestra de control exhibieron un comportamiento casi idéntico. El tamaño de micela medido y la distribución general de las micelas fueron idénticos en ambas. La distribución del tamaño de las micelas fue relativamente amplia en el intervalo de 6,5 – 8,0 nm con la muestra de formulación exhibiendo un pico adicional a 9,3 nm. Se proporcionaron estadísticas sobre el tamaño de las micelas y coincidieron bien con los valores esperados.

La reconstrucción 3D no fue posible debido a la naturaleza irregular de los agregados de monómeros.

Ejemplo 2

a) Sulfo-butil-éter-beta-ciclodextrina (SBECD)

Formulación:

[0085] Levosimendán: 250 mg.

Sulfo-butil-éter-beta-ciclodextrina (SBECD): 17,5 g

NaOH q.s. o, por ejemplo, ácido acético para ajustar el pH

Agua para inyección (WFI): hasta 100 ml

Procedimiento:

[0086] La sulfo-butil-éter-beta-ciclodextrina (SBECD) se disuelve en agua para inyección (WFI), tras la formación de la solución, se agrega levosimendán en pequeñas porciones a la solución agitada de SBECD/agua. El pH se ajusta luego a un pH adecuado (véase anteriormente en [0076]). La solución obtenida de este modo se filtra estéril a través de un filtro de 0,22 µm. Se añaden 5 ml de la solución filtrada por vial, y luego se liofiliza.

[0087] Para la liofilización, la temperatura de la bandeja (Ts) se disminuye a -5°C y los viales llenos se colocan en la cámara de liofilización del dispositivo de liofilización (SMART Lyostar II) para el congelado. Después de congelar a -40°C, la Ts se aumenta a -15°C para realizar un paso de recocido a -15°C para obtener cristales de hielo más grandes utilizando la maduración de ostwald. Después del recocido, la temperatura de almacenaje se reduce nuevamente a -40°C para garantizar la completa solidificación del hielo.

[0088] Para el secado primario (lo que significa que los cristales de hielo se transfieren directamente al gas de vapor de agua) se aplica un vacío de aproximadamente 0,09 mbar u otro intervalo de vacío adecuado (por ejemplo, 60 mTorr), luego se aumenta la temperatura de la bandeja (Ts) a 5°C y se mantiene allí hasta el final del secado primario, que puede detectarse por varios medios, por ejemplo, mediante la fusión del dispositivo de presión del medidor pirani con el manómetro de capacitancia o midiendo la Tp (temperatura del producto) en los viales en las posiciones críticas ("punto frío" mediante medición inalámbrica de temperatura, por ejemplo TEMPRIS® o termopares). Para el secado secundario, la temperatura (Ts) se incrementa nuevamente a 40°C y las muestras se secan durante, por ejemplo, 8 horas adicionales para obtener el objetivo de humedad residual igual o inferior al 3% (p/p) de agua.

Propiedades:

[0089] Las propiedades del producto resultante son las siguientes: buen aspecto de la torta, fácil de disolver en agua, con un tiempo de reconstitución <2 minutos, la solución así obtenida es una solución transparente amarillenta. El pH de la solución es o puede entonces ser ajustado a un pH adecuado (véase anteriormente en [0076]).

b) alfa-ciclodextrina (α-CD)

Formulación:

[0090] Levosimendán: 250 mg

Alfa-ciclodextrina (α-CD): 9,73 g

NaOH q.s. o ácido acético para ajustar el pH

Agua para inyección (WFI): hasta 100 ml

Procedimiento:

[0091] La alfa-ciclodextrina (α-CD) se disuelve en agua para inyección (WFI), tras la formación de la solución, el levosimendán se agrega en pequeñas porciones a la solución agitada de α-CD/agua. El pH se ajusta a un pH adecuado (véase anteriormente en [0076]). La solución obtenida de este modo se filtra estéril a través de un filtro de 0,22 µm. Se añaden 5 ml de la solución filtrada por vial y luego se liofiliza.

[0092] Para la liofilización, la temperatura de la bandeja (Ts) se reduce a -5°C y los viales llenos se colocan en la cámara de liofilización del dispositivo de liofilización (SMART Lyostar II) para el congelado. Después de congelar a -40°C, la Ts se aumenta a -15°C para realizar un paso de recocido a -15°C para obtener cristales de hielo más grandes utilizando la maduración de ostwald. Después del recocido, la temperatura de almacenaje se reduce nuevamente a -40°C para garantizar la completa solidificación del hielo.

[0093] Para el secado primario (lo que significa que los cristales de hielo se transfieren directamente al gas de vapor de agua) se aplica un vacío de aproximadamente 0,09 mbar u otro intervalo de vacío adecuado (por ejemplo, 60 mTorr), luego se aumenta la temperatura de la bandeja (Ts) a 5°C y se mantiene allí hasta el final del secado primario, que puede detectarse por varios medios, por ejemplo, mediante la fusión del dispositivo de presión del medidor pirani con el manómetro de capacitancia o midiendo la Tp (temperatura del producto) en los viales en las posiciones críticas ("punto frío" mediante medición inalámbrica de temperatura, por ejemplo TEMPRIS® o termopares). Para el secado secundario, la temperatura (Ts) se incrementa nuevamente a 40°C y las muestras se secan durante, por ejemplo, 8 horas adicionales para obtener el objetivo de humedad residual igual o inferior al 3% (p/p) de agua.

Propiedades:

[0094] Las propiedades del producto resultante son las siguientes: buen aspecto de la torta, fácil de disolver en agua, con un tiempo de reconstitución <2 minutos, la solución obtenida de esta manera es una solución transparente amarillenta. El pH de la solución se puede ajustar entonces a un pH adecuado (véase anteriormente en [0076]).

c) Metil-beta-ciclodextrina (MβCD)

Formulación:

[0095] Levosimendán: 250 mg.

Metil-beta-ciclodextrina (MβCD): 5,4 g

NaOH q.s. o ácido acético para ajustar el pH

Agua para inyección (WFI): hasta 100 ml

Procedimiento:

[0096] La metil-beta-ciclodextrina (MβCD) se disuelve en agua para inyección (WFI), tras la formación de una solución se agrega levosimendán en pequeñas porciones a la solución agitada de MβCD/agua. El pH se ajusta a un pH adecuado. La solución obtenida de este modo se filtra estéril a través de un filtro de 0,22 µm. Se añaden 5 ml de la solución filtrada por vial, y luego se liofiliza.

[0097] Para la liofilización, la temperatura de la bandeja (Ts) se reduce a -5°C y los viales llenos se colocan en la cámara de liofilización del dispositivo de liofilización (SMART Lyostar II) para el congelado. Después de congelar a -40°C, la Ts se aumenta a -15°C para realizar un paso de recocido a -15°C para obtener cristales de hielo más grandes utilizando la maduración de ostwald. Después del recocido, la temperatura de la bandeja se reduce nuevamente a -40°C para garantizar la completa solidificación del hielo.

[0098] Para el secado primario (lo que significa que los cristales de hielo se transfieren directamente al gas de vapor de agua) se aplica un vacío de aproximadamente 0,09 mbar u otro intervalo de vacío adecuado (por ejemplo, 60 mTorr), luego se aumenta la temperatura de la bandeja (Ts) a 5°C y se mantiene allí hasta el final del secado primario, que puede detectarse por varios medios, por ejemplo, mediante la fusión del dispositivo de presión del medidor pirani con el manómetro de capacitancia o midiendo la Tp (temperatura del producto) en los viales en las posiciones críticas ("punto frío" mediante medición inalámbrica de temperatura, por ejemplo TEMPRIS o termopares). Para el secado secundario, la temperatura (Ts) se incrementa nuevamente a 40°C y las muestras se secan durante, por ejemplo, 8 horas adicionales para obtener la humedad residual objetivo igual o inferior al 3% (p/p) de agua.

Propiedades:

[0099] Las propiedades del producto resultante son las siguientes: buen aspecto de la torta, fácil de disolver en agua, con un tiempo de reconstitución <2 minutos, la solución así obtenida es una solución transparente amarillenta. El pH de la solución se puede ajustar a un pH adecuado (véase anteriormente en [0076]).

d) Hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP-β-CD) (técnica anterior)

Formulación:

[0100] Levosimendan: 250 mg

Hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP-β-CD) 17,5 g

NaOH q.s. o ácido acético para ajustar el pH

Agua para inyección (WFI): hasta 100 ml

Procedimiento:

[0101] La hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP-β-CD) se disuelve en agua para inyección (WFI), tras la formación de la solución de levosimendán, se añade ésta en pequeñas porciones a la solución agitada de HP-β-CD/agua. El pH se ajusta a un pH adecuado. La solución obtenida de este modo se filtra estéril a través de un filtro de 0,22 µm. Se añaden 5 ml de la solución filtrada por vial, y luego se liofiliza.

[0102] Para la liofilización, la temperatura de la bandeja (Ts) se reduce a -5ºC y los viales llenos se colocan en la cámara de liofilización del dispositivo de liofilización (SMART Lyostar II) para el congelado. Después de congelar a -40°C, la Ts se aumenta a -15°C para realizar un paso de recocido a -15°C para obtener cristales de hielo más grandes utilizando la maduración de ostwald. Después del recocido, la temperatura de la bandeja se reduce nuevamente a -40°C para garantizar la completa solidificación del hielo.

[0103] Para el secado primario (lo que significa que los cristales de hielo se transfieren directamente al gas de vapor de agua) se aplica un vacío de aproximadamente 0,09 mbar u otro intervalo de vacío adecuado (por ejemplo, 60 mTorr), luego se aumenta la temperatura de la bandeja (Ts) a 5°C y se mantiene allí hasta el final del secado primario, que puede detectarse por varios medios, por ejemplo, mediante la fusión del dispositivo de presión del medidor pirani con el manómetro de capacitancia o midiendo la Tp (temperatura del producto) en los viales en las posiciones críticas ("punto frío" mediante medición inalámbrica de temperatura, por ejemplo TEMPRIS o termopares). Para el secado secundario, la temperatura (Ts) se incrementa nuevamente a 40°C y las muestras se secan durante, por ejemplo, 8 horas adicionales para obtener la humedad residual objetivo igual o inferior al 3% (p/p) de agua.

Propiedades:

[0104] Propiedades: buena apariencia de la torta, fácil de disolver en agua. Después del almacenamiento (2 semanas) se produjo una profundización del color amarillo a naranja. Se detectaron productos de degradación de levosimendán. A valores de pH más bajos (pH 6,0) aparecen productos de degradación.

Ejemplo 3

Formulación:

[0105] Levosimendán: 250 mg.

10% (p/p) de TPGS en agua para inyección: 10 g

Glicina: 5 g

Agua para inyección (WFI): hasta 100 ml

Procedimiento:

[0106] Primero se disuelve la glicina y luego el TPGS en agua para inyección (WFI), tras la formación de una solución de levosimendan, se agrega ésta en pequeñas porciones a la solución agitada de glicina/TPGS/agua. La solución obtenida de este modo se filtra estéril a través de un filtro de 0,22 µm. Se añaden 5 ml de la solución filtrada por vial y luego se liofiliza.

[0107] Para la liofilización, la temperatura de la bandeja (Ts) se redujo a -50ºC y los viales llenos se colocaron en la cámara de liofilización del dispositivo de liofilización (SMART Lyostar III) para el congelado. Después de congelar a -50°C, la Ts se incrementó a -20°C para realizar un paso de recocido a -20°C para obtener cristales de hielo más grandes utilizando la maduración de ostwald y se produjo la cristalización del excipiente de liofilización (glicina). Después del recocido, la temperatura de la bandeja se redujo nuevamente a -50°C para garantizar la completa solidificación del hielo.

[0108] Para el secado primario (lo que significa que los cristales de hielo se transfieren directamente al gas de vapor de agua) se aplica un vacío de aproximadamente 0,09 mbar u otro intervalo de vacío adecuado (por ejemplo, 60 mTorr), luego la temperatura de la bandeja (Ts) se aumenta a -10°C y se mantiene durante algunas horas, después de un tiempo, la Ts se eleva a -5°C y luego a 10°C hasta el final del secado primario que puede detectarse por varios medios, por ejemplo, mediante la fusión del dispositivo de presión del medidor pirani con el manómetro de capacitancia o midiendo la Tp (temperatura del producto) en los viales en las posiciones críticas ("punto frío" mediante medición inalámbrica de temperatura, o sea TEMPRIS o termopares). Para el secado secundario, la temperatura (Ts) se aumenta nuevamente a 40°C y las muestras se secan durante, por ejemplo, 15 horas adicionales para obtener la humedad residual objetivo igual o inferior al 1% (p / p) de agua.

Propiedades:

[0109] Las propiedades del producto resultante son las siguientes: buen aspecto del pastel, fácil de disolver en agua.

Ejemplo 4

Formulación:

[0110] Levosimendán: 250 mg

5% (p/p) de glicocolato de sodio (SGC) en agua para inyección: 5 g

Glicina: 5 g

Agua para inyección (WFI): hasta 100 ml

Procedimiento:

[0111] Primero se disuelve la glicina y luego el SGC en agua para inyección (WFI), tras la formación de una solución de levosimendán, se agrega ésta en pequeñas porciones a la solución agitada de glicina/SGC/agua. La solución obtenida de este modo se filtra estéril a través de un filtro de 0,22 µm. Se añaden 5 ml de la solución filtrada por vial y luego se liofiliza. No se realiza ajuste de pH.

[0112] Para la liofilización, la temperatura de la bandeja (Ts) se reduce a -50°C y los viales llenos se colocan en la cámara de liofilización del dispositivo de liofilización (SMART Lyostar III) para el congelado. Después de congelar a -50°C, la Ts se incrementa a -20°C para realizar un paso de recocido a -20°C para obtener cristales de hielo más grandes utilizando la maduración de ostwald y se produce la cristalización del excipiente de liofilización (glicina). Después del recocido, la temperatura de la bandeja se reduce nuevamente a -50°C para garantizar la solidificación completa del hielo.

[0113] Para el secado primario (lo que significa que los cristales de hielo se transfieren directamente al gas de vapor de agua) se aplica un vacío de aproximadamente 0,09 mbar u otro intervalo de vacío adecuado (por ejemplo, 60 mTorr), luego la temperatura de la bandeja (Ts) se aumenta a -10°C y se mantiene durante algunas horas, después de un tiempo la Ts se eleva a -5°C y luego a 10°C hasta el final del secado primario que puede detectarse por varios medios, por ejemplo, mediante la fusión del medidor de la presión de pirani con el manómetro medidor de la capacitancia o mediante la medición de la Tp (temperatura del producto) en los viales en las posiciones críticas ("punto frío" por medición inalámbrica de la temperatura por ejemplo TEMPRIS® o termopares). Para el secado secundario, la temperatura (Ts) se aumenta nuevamente a 40°C y las muestras se secan durante, por ejemplo, 15 horas adicionales para obtener la humedad residual objetivo igual o no más del 2% (p/p) de agua.

Propiedades:

[0114] Las propiedades del producto resultante son las siguientes: buen aspecto de la torta, fácil de disolver en agua.

Ejemplo 5

[0115] Se investigó la estabilidad de los complejos de levosimendán/SBECD (inclusión de solubles, complejos 1:1) en comparación con los complejos de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP-beta-CD)/complejos de levosimendán (complejos 1:1) según la técnica anterior a diferentes temperaturas de hasta tres meses (tablas 1 y 2 a continuación).

La Figura 1 y la Figura 2 muestran imágenes de las soluciones con estabilizador de complejos de levosimendán/HP-beta-CD a diferentes valores de pH y diferentes tiempos.

Las Figuras 3 y 5 muestran imágenes de las soluciones con estabilizador de complejos de levosimendán/SBECD a diferentes valores de pH y diferentes tiempos.

[0116] Los resultados muestran que a pH fisiológico la formulación de liofilización con SBECD es mucho más estable que la de HP-beta-CD (véase a continuación las tablas 1, 2 y 3).

[0117] La estabilidad química de las formulaciones de levosimendán se ensayó mediante el análisis del producto de degradación OR-1420 con la ayuda de HPLC. Las formulaciones de levosimendán se almacenaron a de 2-8°C y 40°C a 75% de humedad relativa durante un período de hasta 3 meses. A continuación se indican las técnicas analíticas aplicadas.

Métodos de ensayo

Equipamiento, parámetros analíticos y software

Preparación de las muestras, dilución, vial de muestra

[0118] Matraces de medición de vidrio blanco, viales con tapa a presión de vidrio blanco, micropipetas volumétricas Eppendorf/Brand (colchón de aire), pipetas de vidrio graduado, viales UPLC.

Productos químicos

[0119] Ácido fórmico Grado UPLC

Acetonitrilo Grado UPLC

H_2O Grado UPLC

Metanol Grado UPLC

Ampuwa

Levosimendán

Columna Acquity UPLC CSH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm

INSTRUMENTO de CL	**Acquity UPLC Waters Co.**	
Software (Versión)	Empower 3	
Detector UV	Detector de PDA Waters Co.	
Columna	Acquity UPLC CSH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm	
Volumen de inyección	1 µl	
Velocidad de flujo	0,5 ml/minuto	
Isocrático	A: H_2O con ácido fórmico al 0,2%	
	B: acetonitrilo	
	%A	%B
	60	40
Temperatura de la columna	35ºC	
Temperatura del muestreador automático	10ºC	
Longitud de onda	210 - 400 nm (248 nm)	
Tiempo de carrera	3 minutos	
Tiempo de CG	70 minutos	

Métodos de pureza

Equipo, parámetros analíticos y software

Preparación de las muestras, dilución, vial de muestra

[0120] Matraces de medición de vidrio blanco, viales con tapa a presión de vidrio blanco, micropipetas volumétricas Eppendorf/Brand (colchón de aire), pipetas de vidrio graduado, viales de UPLC.

Productos químicos

[0121] Ácido fórmico Grado UPLC

Acetonitrilo Grado UPLC

H_2O Grado UPLC

Metanol Grado UPLC

Ampuwa

Levosimendán

DBTA

Acquity UPLC CSH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm

INSTRUMENTO de CL	**Acquity UPLC Waters Co.**	
Software (Versión)	Empower 3	
Detector UV	Detector de PDA Waters Co.	
Columna	Acquity UPLC CSH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm	
Volumen de inyección	1 µl	
Velocidad de flujo	0,6 ml/minuto	
Gradiente	A: H_2O ácido fórmico al 0,2%	
	B: Acetonitrilo	
Tiempo minutos	%A	%B
0	90	10
0,80	90	10
2,50	5	95
3,30	5	95
3,50	90	10
4,00	90	10
Temperatura de la columna	60ºC	
Temperatura del muestreador automático	10ºC	
Longitud de onda	210-400 nm (248 nm)	
Tiempo de la carrera	4 minutos	
Mezcla de disolventes	Metanol/Acetonitrilo/Agua 20/40/40 V/V/V	

Tabla 1 (soluciones almacenadas a de 2-8ºC

Estabilidad de la solución acuosa solubilizada (líquida) HpβCD- versus SBECD												
Muestras preparadas		**HpβCD**	**SBECD**	**HpβCD**	**SBECD**	**HpβCD**	**SBECD**	**HpβCD**	**SBECD**	**HpβCD**	**SBECD**	**SBECD**
	pH objetivo	pH 6,0	pH 6,0	pH 7,0	pH 7,0	pH 7,4	pH 7,4	pH 7,8	pH 7,8	pH 8,0	pH 8,0	pH 9,3
	Pesando en mg											
1	Levosimendán Lote: 460010714	12,66	12,45	12,68	12,61	12,6	12,51	12,6	12,48	12,68	12,63	12,39
2	HP Beta W7HP7 Lote: A1411A0050 o SBECD Lote: 151101 respectivamente	1020,56	1060,76	1019,95	1061,07	893,29	928,09	893,14	926,64	893,14	928,78	927,05
3	WFI añadida ml	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
4	pH final	6,0	5,93	7,08	7	7,4	7,33	7,8	7,8	8,0	8,1	9,3
5	Ensayo mg/ml	2,31	2,42	2,31	2,37	2,43	2,49	2,44	2,43	2,44	2,4	2,43
6	Impurezas µg/ml RRT 0,81 RRT 0,95	**4,68/17,8 4,47/13,0**	**n.d./8,56 4,49/19,0**	**2,51/14,4 n.d./n.d.**	**n.d./10,8 n.d./n.d.**	**3,25/14,5 n.d./n.d.**	**n.d./14,0 n.d./n.d.**	**2,72/15,2 n.d./n.d.**	**n.d./14,9 n.d./n.d.**	**2,43/14,5 n.d./n.d.**	**n.d./15,1 n.d./n.d.**	**2,47/16,0 n.d./n.d.**
7	pH en el ensayo	6,2	6,1	7,3	7,1	7,5	7,4	8,0	7,7	8,1	7,9	9,4
pH 6,0 y 7,0:200 mg/ml de la ciclodextrina respectiva pH 7,4, pH 7,8 y pH 8,0: 175 mg/ml de la ciclodextrina respectiva												

Estabilidad de la solución acuosa solubilizada (líquida) HpβCD- versus SBECD											
Muestras preparadas	**HpβCD**	**SBECD**	**HpβCD**	**SBECD**	**HpβCD**	**SBECD**	**HpβCD**	**SBECD**	**HpβCD**	**SBECD**	**SBECD**
RRT 0,81 OR-1420 RRt 0,95	Impureza monohidrolizada desconocida m/z=299 (M+1) impureza monohidrolizada										
Manufactura 21. 4 2016											
Pureza medida 2 veces	1ª medida: 26.04.2016 (5 días)-2ª medida: 10.5.2016 (20 días)										
Interpretación 1) SBECD proporciona mejor estabilización comparado con HpβCD como se puede reconocer de los números a cada pH 2) el pH óptimo está entre 7,0-8,0 3) a pH 6 y pH 9,3 hay un aumento de la rotura por hidrólisis											

Tabla 2 producto liofilizado guardado a 25ºC

	Lioestabilidad	Ensayo y pureza del producto liofilizado medido después de formular, liofilizar y reconstituir a 5 ml						
	HpβCD t=0	**HpβCD t =1,5 meses a 25ºC**	**SBECD t =0**	**SBECD t =1,5 meses a 25ºC**	**HpβCD t=0**	**HpβCD t =1,5 meses a 25ºC**	**SBECD t=0**	**SBECD t =1,5 meses a 25ºC**
pH objetivo	pH 7,4	pH 7,4	pH 7,4	pH 7,4	pH 7,8	pH 7,8	pH 7,8	pH 7,8
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
Levosimendán	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
HpβCD/SBECD	875	875	875	875	875	875	875	875
WFI ad ml	5	5	5	5	5	5	5	5
Ensayo mg/ml	2,35	2,16	2,46	2,49	2,36	2,17	2,50	2,49
Impurezas µg/ml Levosimendán 01 RRT 0,32 RRT 0,79 RRT 0,81 RRT 0,95	RRT 0,32: 43,3	RRT 0,32: 240,5 RRT 0,79 197,7	n.d.	n.d.	RRT 0,32: 50,1	RRT 0,32. 227,3 RRT 0,79: 197,9	n.d.	n.d.
LC-ESI-(+) MS								
Levosimedán 01	Conocido	m/z 204						
RRT 0,32	No conocido	m/z 298 amu, 336 amu						
RRT 0,79	No conocido	m/z 443 amu						
RRT 0,81	OR-1420	impureza monohidrolizada m/z=299 (M+1) impureza monohidrolozada						
RRT 0,95	No conocido	ningún m/z hasta ahora						
Aprendido 1) SBECD es mucho más estable- véase la determinación de impurezas 2) HPβCD es menos estable- como se puede deducir de la disminución en el ensayo y el crecimiento de la impureza (producto de degradación)								

Tabla 3

Forma levo de SBECD **+ 40ºC ± 2ºC/75% HR ± 5%)**	todos los valores redondeados a un número después de la coma						
Descripción de la prueba	**Límite**	**T = 0**	**T = 1 semana**	**T = 2 semanas**	**T = 1 mes**	**T = 2 meses**	**T = 3 meses**
Apariencia de la torta liofiflizada	Ninguna contracción	Ninguna contracción	Ninguna contracción	Ninguna contracción	Ninguna contracción	Ninguna contracción	Ninguna contracción
Tiempo de reconstitución	<2 minutos	18 segundos	21 segundos	25 segundos	23 segundos	22 segundos	23 segundos
Trasparencia de la solución reconstituida	Solución Trasparente después de permanecer 10 minutos a temperatura ambiente ≤10 NTU	Solución amarillenta trasparente 0,8	Solución amarillenta trasparente 0,3	Solución amarillenta trasparente 0,6	Solución amarillenta trasparente 0,4	Solución amarillenta trasparente 0,7	Solución amarillenta trasparente 0,4
Color de la solución (C*), tristimulus USP[1061]	Determinar e informar	120,7	121,0	121,6	121,4	121,8	122,5
Identidad/Ensayo (mg/ml)	Tiempo de retención conforme a los estándares determinar e informar	2,3	2,3	2,4	2,4	2,3	2,3
Pureza (µg/ml), LC-ESI(+)-MS Impurezas RRT obtenidas de varios estudios de estabilidad	Levosimendán/01/m/z 204 amu (OR-1855)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0,34 m/z 298,334 amu	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0,53, m/z 356	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0,76, m/z 443 amu	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0,81, Impurezas monohidrolizadas OR-1420 m/z	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0,90 (presumiblemente impureza dihidrolizada)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0,95, no conocida todavía	6,2	0,9	11,4	5,9	5,9	9,8
	RRT 1,08, no conocida todavía	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Tabla 4

Forma SBCD-Levo **+5ºC ± 3ºC**	todos los valores redondeados a un dígito después de la coma						
Descripción de la prueba	**Límite**	**T = 0**	**T = 1 semana**	**T = 2 semanas**	**T = 1 mes**	**T = 2 meses**	**T = 3 meses**
Apariencia de la torta liofilizada	Ninguna contracción	Ninguna contracción	Ninguna contracción	Ninguna contracción	Ninguna contracción	Ninguna contracción	Ninguna contracción
Tiempo de reconstitución	<2 minutos	18 seg.	20 seg.	25 seg.	24 seg.	21 seg.	25 seg.
Claridad de la solución recostituida	Solución trasparente después de permanecer 10 minutos a temperatura ambiente ≤10 NTU	Solución amarillenta trasparente 0,8	Solución amarillenta trasparente 0,6	Solución amarillenta trasparente 0,6	Solución amarillenta trasparente 0,5	Solución amarillenta trasparente 1,0	Solución amarillenta trasparente 0,6
Color de la solución (C*)tristimulusUSP [1061]	Determinar e informar	120,7	120,8	121,2	121,0	121,2	121,8
Identidad/ensayo (mg/ml)	Tiempo de retención conforme a estándares, determinar e informar	2,3	2,3	2,3	2,4	2,3	2,4
Pureza (µg/ml), LC-ESI(+)-MS Impurezas RRT obtenido de varios estudios de estabilidad	Levosimedan/01/m/z 204 amu (OR-1855)	n.d.	nd	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0,34 m/z 298,334 amu	n.d	nd	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0,53, m/z 356 amu	n.d.	nd	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0,76 m/z 443 amu	nd	nd	n.d	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0,81, impureza monohidrolizada OR-1420, m/z 299	nd	nd	n.d	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0,90 (presumiblemente impureza dihidrolizada)	nd	nd	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0,95, no conocido todavía	6,2	nd	11,0	3,6	5,3	9,8
	RRT 1,08, no conocido todavía	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende levosimendán como ingrediente activo, y un solubilizante seleccionado del grupo que consiste en sulfo-butil-éter-beta-ciclodextrina, alfa-ciclodextrina, metil-beta-ciclodextrina y sus mezclas, derivados de polietileno de alfa-tocoferol, y ácidos biliares, con la condición de que se excluya el uso de disolventes conjuntos tales como etanol, propilenglicol, polietilenglicol, poloxámeros o polivinilpirrolidona.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el levosimendán está presente en forma solubilizada.

3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el levosimendán se solubiliza por micelarización o formación de complejos.

4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, en donde el solubilizante es la sulfo-butil-éter-beta-ciclodextrina.

5. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, en donde el solubilizante es D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinato o una sal biliar, que se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en glicocolato de sodio, sal sódica del ácido taurocólico, sal sódica del ácido taurodesoxicólico y colato de sodio o mezclas de los mismos.

6. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, en donde las micelas son micelas poliméricas, preferiblemente micelas de copolímero de bloque de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno), o micelas mixtas compuestas de fosfatidilcolina de soja/glicolato de sodio o micelas híbridas.

7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que está en la forma de una solución, preferiblemente en la forma de una solución acuosa.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en donde disolventes conjuntos tales como el etanol o propilenglicol o polialquilenglicol, por ejemplo, polietilenglicol, poloxámeros o polivinilpirrolidona no son requeridos.

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en donde la cantidad del solubilizante es del 2 al 45 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

10. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el pH de la solución está en el intervalo de 7,0 a 8,0, preferiblemente en el intervalo de 7,2 a 7,8, y aún más preferiblemente aproximadamente 7,4.

11. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que es una solución adecuada para una aplicación intravenosa.

12. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende el levosimendán en una cantidad de 1 a 15 mg/ml de solución, preferiblemente en una cantidad de 2,5 mg/ml de solución.

13. Un polvo seco que se puede obtener de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el polvo seco se puede obtener por secado, preferiblemente por liofilización o secado por pulverización, una solución que comprende el levosimendán solubilizado y opcionalmente un vehículo farmacéutico adecuado utilizado para la liofilización.

14. Un polvo seco según la reivindicación 13, para su uso como medicamento.

15. Un polvo seco según la reivindicación 13, para uso en un método de tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia cardíaca descompensada aguda (ADHF).

16. El polvo seco para uso según la reivindicación 15, en donde para la administración el polvo seco se reconstituye en una solución adecuada para la administración intravenosa.

17. El polvo seco para uso según la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en donde el disolvente para la reconstitución es agua, preferiblemente agua que tiene un pH en el intervalo de 7,2 a 7,8, o un sistema de tampón isotónico, preferiblemente un sistema de tampón isotónico que tiene el pH en el intervalo de 7,2 a 7,4.

18. El polvo seco para uso según la reivindicación 16 o la reivindicación 17, que es un concentrado de infusión intravenosa que comprende el levosimendán en una cantidad de 1 a 15 mg/ml de solución, preferiblemente en una cantidad de 2,5 mg/ml a 15 mg/ml de solución, en donde el concentrado puede ajustarse opcionalmente a un pH en el intervalo de 7,2 a 8,0.

19. Un método para preparar un polvo seco según la reivindicación 13, que comprende los pasos de:

- proporcionar una solución del al menos un solubilizante en un disolvente, solución que se ajusta opcionalmente a un pH en el intervalo de 4,0 a 8,0, más preferiblemente a un pH en el intervalo de 4,0 a 7,0 y lo más preferible a un pH de aproximadamente 5,0-6,0,

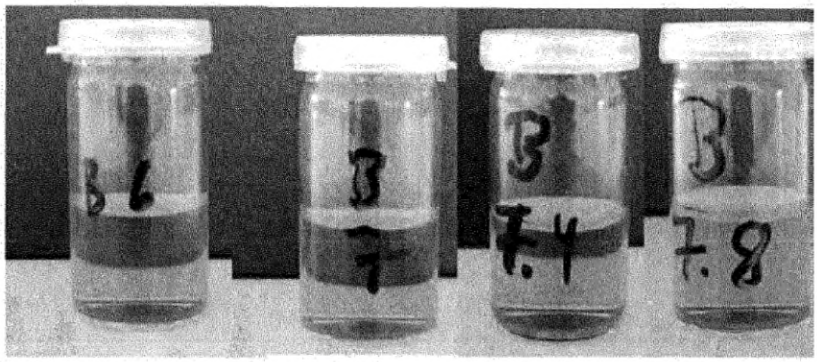
- agregar el levosimendán a esa solución,

- esterilizar, preferiblemente por filtración estéril, la solución así obtenida,

- opcionalmente dividir la carga de la solución esterilizada, y

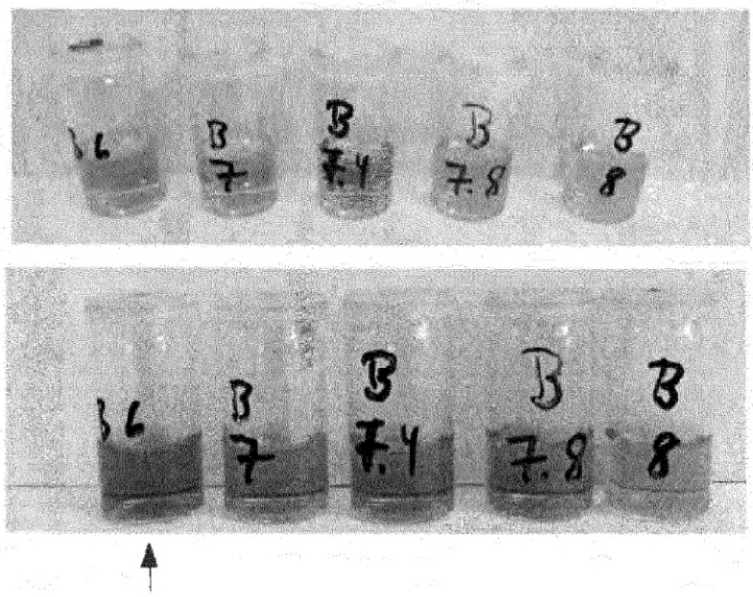
- secar, preferiblemente liofilizar o secar por pulverización, la solución esterilizada.

FIG. 1



HP-β-CD-levosimendán reciente a diferentes pHs

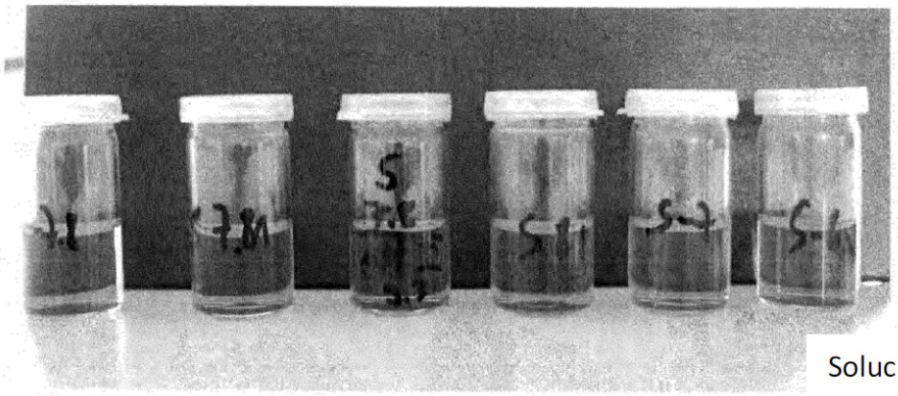
FIG 2



Después de 1 semana

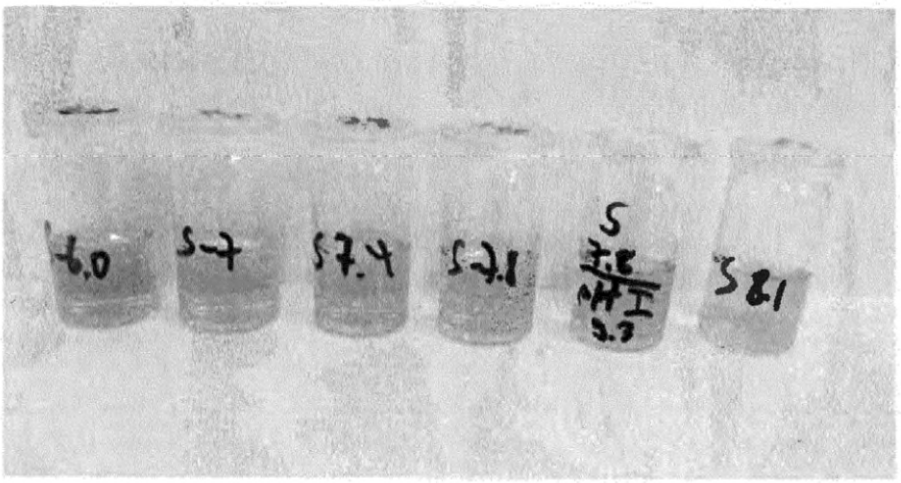
Después de 2 semana

FIG. 3



Solución reciente

FIG. 4



Después de 1 semana

FIG. 5

Después de 2 semanas