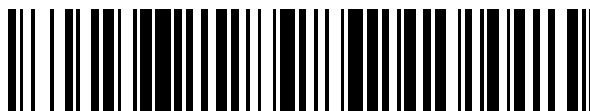


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 093**

51 Int. Cl.:

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/24 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2013 PCT/EP2013/059594**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13167657**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2013 E 13721740 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 2846776**

54 Título: **Formulación parenteral de esmolol**

30 Prioridad:

10.05.2012 EP 12167443

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2020

73 Titular/es:

**AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS AG (100.0%)
Wilhelminenstrasse 91/II f
1160 Wien, AT**

72 Inventor/es:

WIDMANN, RUDOLF

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones:

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

ES 2 794 093 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

Formulación parenteral de esmolol

- 5 La invención se refiere a una formulación parenteral de clorhidrato de esmolol para su uso en el tratamiento de un paciente que padece de taquicardia y una solución i.v. muy concentrada lista para el uso de clorhidrato de esmolol.

Antecedentes

- 10 Esmolol es un inhibidor beta cardiosselectivo administrado por vía parenteral. La sustancia activa es clorhidrato de esmolol (HCl Esmolol, clorhidrato del éster metílico del ácido 4-[2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi]bencenopropanoico, Número CAS: 81161-17-3), con eficacia y tolerabilidad establecidas. Esmolol está indicado en el tratamiento a corto plazo de la taquicardia supraventricular (excepto para los síndromes de preexcitación), y para el rápido control de la frecuencia ventricular en paciente con fibrilación auricular o aleteo
- 15 auricular en circunstancias perioperatorias, postoperatorias u otras, donde es deseable un control a corto plazo de la frecuencia ventricular con un agente de acción a corto plazo. Está también indicado para la taquicardia y la hipertensión durante la fase perioperatoria y la taquicardia sinusoidal no compensatoria donde, a criterio del médico, la frecuencia cardíaca rápida requiere una intervención específica. No se pretende utilizar esmolol en escenarios crónicos.

- 20 Se ha proporcionado Brevibloc® 100 mg/10 ml (Baxter Deutschland GmbH) en una formulación líquida que comprende solución salina, acetato de sodio, ácido acético y agua para inyección (WFI). El producto se proporciona actualmente como un concentrado de 2500 mg/10 ml, es decir, sin embargo, no es adecuado para la inyección intravenosa (i.v.) directa y debe diluirse antes de la administración o en forma de solución diluida utilizando NaCl
- 25 como agente de dilución (2500 mg/250 ml).

- De acuerdo con la información del producto de Brevibloc® existe riesgo de toxicidad crónica; los estudios preclínicos han mostrado lesión de vasos y tromboflebitis a concentraciones de 20 mg/ml, por tanto, se previno contra el uso de concentraciones mayores de 10 mg/ml. Tras la administración perivascular de al menos 10 mg/ml, existen reacciones
- 30 locales en el sitio de inyección.

- La formulación de Brevibloc® se preparó de acuerdo con el documento WO 02/076446 A1, que divulga una formulación que comprende la sustancia activa, un agente tamponador, de tipo acetato, y un agente de ajuste osmótico, de tipo solución salina. Esta formulación se diseña como solución termoestable, que se puede esterilizar
- 35 mediante autoclavado.

- El documento WO 2008/153582 A1 divulga una formulación de esmolol concentrada, que comprende la sustancia activa a una concentración de 50 mg/ml y un agente tamponador, de tipo acetato de sodio y ácido acético. Dicho concentrado se diluye usualmente antes de la infusión, con el fin de minimizar reacciones adversas, del tipo irritación
- 40 local de la piel en el sitio de infusión.

- El INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICA de la Junta de Evaluación de Medicamentos de los Países Bajos describe un polvo de esmolol liofilizado para solución para infusión y una solución de 2,500 mg de HCl de esmolol/10 ml que debe diluirse a una concentración final de 100 mg/10 ml (comparable a 10 mg/ml) antes de la administración al
- 45 paciente. (HCl de Esmolol L YO Orpha 2500 mg en polvo para solución concentrada para infusión", 4 de enero de 2011, páginas 1-9)

- HMA, Health of Medicines Agencies: "Nombre de producto en el RMS: Esmocard Lyo" (9 de septiembre de 2010, 20 de diciembre de 2011 (2011-12-20), páginas 1-2) se refiere las especificaciones del producto de clorhidrato de esmolol 2500 mg.

- 50 Baxter Healthcare Corporation, "BREVILOC PREMIXED INJECTION" (11 de junio de 2007, páginas 1-21, URL: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4344b1_02_04_Brevibloc_Label.pdf) describe soluciones de HCl de esmolol premezclado.

- 55 El documento US 2008293814 A1 describe concentrados de esmolol.

- "ESMOCARO LYO 2500 mg de polvo para concentrado para solución para infusión", 7 de septiembre de 2010, páginas 1-13 (URL: <http://db.cbg.meb.nl/mri/spc/nih-0779-003.pdf>) y "PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO: ESMOCARO LYO", 9 de noviembre de 2010, páginas 1-8 (URL: <http://db.cbg.meb.nl/mri/pil/nih-0779-003.pdf>) describe un esmolol Lyo donde la formulación final tiene una concentración de 10 mg/ml.
- 60

- Aunque sería deseable administrar altas concentraciones de clorhidrato de esmolol para acortar el tiempo de tratamiento, existe riesgo de reacciones en el sitio de infusión que incluyen inflamaciones e induraciones, de tipo edema, eritema, decoloración de la piel, quemazón en el sitio de infusión, tromboflebitis, y necrosis local de la piel
- 65 debida a flebitis por extravasación, cuyos efectos secundarios se minimizan comúnmente administrando la formulación diluida.

Normalmente se proporciona un concentrado de 2500 mg/10 ml para la solución para infusión para dilución adicional con el fin de obtener una solución de 100 mg/10 ml.

- 5 El documento WO 2009/079679 A2 describe una solución de HCl de Esmolol estable durante el almacenamiento que comprende ciclodextrina como solubilizante farmacéutico para facilitar la dilución de un concentrado.

ESMOCARD LYO (Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH, Austria) comprende clorhidrato de esmolol en forma liofilizada. Se proporciona como 2500 mg de polvo de concentrado para solución para infusión. El concentrado
10 reconstituido contiene 50 mg/ml, se diluye además a una concentración de 10 mg/ml.

Es el objeto de la invención proporcionar una solución i.v. concentrada de clorhidrato de esmolol que se pueda usar con seguridad en el tratamiento de pacientes con taquicardia.

15 Sumario de la invención

El objeto se resuelve mediante la materia sujeto que se reivindica.

De acuerdo con la invención, se proporciona una formulación parenteral de clorhidrato de esmolol para su uso en el
20 tratamiento de un paciente que padece taquicardia que comprende un polvo liofilizado que consiste en clorhidrato de esmolol puro, donde dicho polvo se reconstituye con un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en agua para inyección (WFI), solución de glucosa, solución de glucosa y solución Ringer, solución de glucosa y solución salina, suero salino, solución lactada de Ringer o solución lactada de Ringer y solución salina para obtener una
25 solución i.v. lista para el uso de clorhidrato de esmolol a una concentración de 20-100 mg/ml, y dicha solución i.v. se administra directamente al paciente.

De manera específica, dicho polvo se reconstituye en un disolvente i.v. desprovisto de alcohol o un excipiente tampón. Dicho polvo se reconstituye en un disolvente i.v. acuoso seleccionado entre el grupo que consiste en agua
30 para inyección (WFI), solución de glucosa, solución de glucosa y solución Ringer, solución de glucosa y solución salina, suero salino, solución lactada de Ringer o solución lactada de Ringer y solución salina.

De acuerdo con una realización específica, dicho polvo se reconstituye para obtener una solución i.v. iso-osmótica.

Preferentemente, dicha solución i.v. tiene un pH de 4,5 a 5,0.
35

De manera específica, dicho polvo, que comprende, por ejemplo, al menos 100, al menos 250, o al menos 2500 mg de clorhidrato de esmolol, se reconstituye fácilmente con al menos 5 ml, o al menos 10 ml, alternativamente al
40 menos 50 ml, en algunos casos al menos 100 ml, al menos 250 ml o al menos 500 ml, con el disolvente i.v. El tiempo de reconstitución a temperatura ambiente es normalmente corto, lo que es una gran ventaja para el médico. Dependiendo de la concentración, el disolvente i.v. y el medio de reconstitución, el tiempo de reconstitución está normalmente comprendido entre 15 segundos hasta 5 minutos. Como ejemplo, el polvo liofilizado que contiene 2500 mg de clorhidrato de esmolol se reconstituye en 50 ml de WFI en menos de 1 min, normalmente menos de 30
45 s, en la mayoría de los casos inmediatamente, es decir, en 15 segundos mediante agitación ligera a temperatura ambiente.

Se prefiere que dicha concentración de clorhidrato de esmolol sea al menos 50 mg/ml.

Dicha solución i.v. se administra específicamente como infusión o infusión continua.

50 En particular, dicha solución i.v. se administra como una infusión de mantenimiento, por ejemplo, a una dosis de al menos 25 µg/kg/min, opcionalmente tras una infusión inicial, por ejemplo, a una dosis de al menos 300 µg/kg/min. Es también posible un inicio con la infusión de mantenimiento.

Dicha infusión inicial puede ser específicamente a una dosis de al menos 300 µg/kg/min, preferentemente más de
55 300 µg/kg/min, tal como al menos 400 o al menos 500 µg/kg/min.

Dicha infusión de mantenimiento puede ser específicamente a una dosis de al menos 25 µg/kg/min, preferentemente al menos 50 µg/kg/min, o al menos 100 µg/kg/min, tal como al menos 200, al menos 300, normalmente en el
60 intervalo de 100 a 300, en algunos casos hasta 500 µg/kg/min.

Para el tratamiento a corto plazo, por ejemplo, para la infusión inicial, el tiempo de infusión es normalmente de menos de 60 min, en algunos casos más largo, tal como de menos de 120 min o de menos de 180 min.

La dosis de mantenimiento de dicha solución i.v. se administra normalmente durante un periodo más largo de
65 tiempo, tal como un tiempo de infusión de al menos 60 min, o al menos 2 h, 3 h, 4 h, 5 h o 6 h, En algunos casos al menos 12 o al menos 24 horas.

En casos específicos se prefiere el tratamiento a corto plazo con una dosis alta en casos de disminución de la tensión arterial durante la disección de la aorta o durante la hipertensión controlada para evitar la pérdida de sangre en la cirugía de oído/nariz/garganta.

La solución i.v. de acuerdo con la invención puede administrarse de forma ventajosa por vía intravenosa a pacientes a los que podrían administrarse solo volúmenes pequeños. Específicamente, es posible el tratamiento de pacientes que padecen también descompensación cardíaca y/o hiperhidratación y/o descompensación renal y/o hipernatremia y/o acidosis hiperclorámica y/o hiperhidratación.

Dicha solución i.v. específicamente es tolerante con tejido local en el sitio de infusión. En particular, se administra a un paciente de manera que no produzca irritación venosa o necrosis de la piel. Por lo tanto, el uso específico de la formulación de acuerdo con la invención es para evitar la irritación venosa local o la necrosis de la piel en el sitio de infusión.

De acuerdo con una realización específica, un paciente se trata de acuerdo con la invención que está

a. padeciendo de cualquiera de las taquicardias agudas seleccionadas entre taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular o hipertensión y taquicardia sinusoidal no compensatoria, fibrilación auricular, aleteo auricular en circunstancias perioperatorias, postoperatorias y otras donde es deseable un control a corto plazo de la frecuencia ventricular, o

b. cuando sea necesario una disminución de la tensión arterial durante la disección de la aorta o durante una hipotensión controlada para evitar la pérdida de sangre en la cirugía de oído/nariz/garganta o para fines diagnósticos.

Se proporciona además un método para producir una solución i.v. lista para el uso de clorhidrato de esmolol reconstituyendo un polvo liofilizado que consiste en clorhidrato de esmolol puro con un disolvente, caracterizado porque dicho disolvente es un disolvente i.v. desprovisto de alcohol o de un excipiente tampón, en una cantidad necesaria para obtener una solución i.v. lista para el uso a una concentración de 20-100 mg/ml.

De acuerdo con un aspecto específico de la invención, se proporciona una solución i.v. lista para el uso que contiene una formulación parenteral de 20-100 mg/ml de clorhidrato de esmolol puro en un dispositivo de infusión. Dicha solución i.v. está específicamente lista para el uso sin purificación adicional.

De acuerdo con otro aspecto específico de la invención, se proporciona una solución i.v. lista para el uso que comprende o consiste de una formulación parenteral de 20-100 mg/ml de clorhidrato de esmolol puro, y WFI.

Se proporciona además un kit o conjunto de partes para preparar una formulación parenteral de acuerdo con la invención, que comprende los componentes

- a) un polvo liofilizado que consiste en clorhidrato de esmolol puro, y
- b) WFI o solución salina.

El componente a) comprende específicamente 2500 mg del polvo contenido en un vial de 50 ml.

El kit comprende además opcionalmente un dispositivo de infusión para la administración i.v.

Descripción detallada de la invención

Los términos específicos que se usan a lo largo de la memoria descriptiva tienen los siguientes significados.

La expresión "solución i.v.", como se usa en el presente documento significará una solución acuosa adecuada para la administración directa en la circulación venosa de un sujeto, empleando un dispositivo de infusión, por ejemplo, mediante jeringuilla o catéter o tubo intravenoso. La solución i.v. de acuerdo con la invención puede prepararse recientemente reconstituyendo el polvo liofilizado, o bien prepararse mucho antes de su administración al sujeto, específicamente cuando es un almacenamiento estable como se determinó mediante estudios de estabilidad adecuados.

Se entiende que una solución i.v. iso-osmótica es una solución que contiene la misma concentración de partículas y que ejerce por tanto igual presión osmótica que la sangre. Por ejemplo, una solución de NaCl al 0,9 % (suero salino normal) es isoosmótica con la sangre. Los ejemplos adicionales son glucosa al 5 %, solución de Ringer o solución lactada de Ringer.

Se entiende en el presente documento que un disolvente i.v. es un disolvente miscible en agua para inyección intravenosa. Mediante el uso de un medio o transportador acuoso adecuado como disolvente i.v., la respectiva solución i.v. del principio activo clorhidrato de esmolol se prepara de forma adecuada de acuerdo con la presente invención. Los disolventes i.v. adecuados son, por ejemplo, agua para inyección (WFI), solución de glucosa, solución

de glucosa y solución Ringer, solución de glucosa y solución salina, suero salino, solución lactada de Ringer o solución lactada de Ringer y solución salina. Cuando un disolvente iso-osmótico se usa para reconstituir el polvo liofilizado del clorhidrato de esmolol, se entiende que la solución i.v. resultante es una solución i.v. iso-osmótica.

5 La expresión "dispositivo de infusión", como se usa en el presente documento, significará un dispositivo usado para administrar una solución intravenosa, tal como un recipiente que contiene la solución i.v. en forma estéril, y provisto opcionalmente con un cierre o septo para permitir la descarga estéril de la solución i.v. en un catéter. El dispositivo de infusión puede estar de forma adecuada en la forma de una bolsa, frasco o jeringa, precargada opcionalmente con el polvo liofilizado o la formulación lista para el uso, que contiene aproximadamente el volumen de
10 administración, por ejemplo, un recipiente de 50 ml, 100 ml, 250 ml, o 500 ml. El dispositivo de infusión puede ser de materiales convencionales, incluyendo plástico o vidrio. El dispositivo o el sistema de infusión puede comprender además un catéter adecuado, tal como un catéter de tipo mariposa, por ejemplo, una aguja metálica con alas de plástico flexibles y una tubería de longitud corta, lo que facilita la colocación y la fijación con cinta adhesiva. El dispositivo de infusión puede también proporcionarse para su uso con un catéter central colocado en una vena
15 grande en el cuello (vena yugular interna), tórax (vena subclavia o vena axilar) o ingle (vena femoral), por ejemplo, como se usa en una unidad de cuidados intensivos. Normalmente, el dispositivo de infusión que se usa en el presente documento es adecuado para hacer gotear una solución i.v. en un sujeto de una forma controlada para asegurar la dosificación correcta, por ejemplo, a través de un tubo de plástico insertado directamente en una vena.

20 La expresión "tolerante con el tejido local" con referencia a una solución i.v. como se usa en el presente documento significará la formulación que es tolerante en el sitio de inyección o infusión, minimizando de esta forma los efectos secundarios, tales como las irritaciones locales de la piel o las irritaciones venosas o perivenosas, incluyendo las reacciones inflamatorias en el sitio de infusión. Específicamente, la solución i.v. tolerante con el tejido local tiene un perfil de reacción adversa ventajoso como se determinó por los estudios preclínicos y/o clínicos. La formulación
25 parenteral de acuerdo con la invención tiene ventajosamente menos reacciones secundarias que los productos convencionales, tales como irritación de la piel o flebitis, en particular en ausencia de aditivos tales como sustancias orgánicas como etanol, o excipientes tampón.

La expresión "formulación parenteral" con referencia a la formulación de clorhidrato de esmolol como se usa en el presente documento significará un polvo liofilizado que se reconstituye para obtener la solución i.v. de acuerdo con la invención. La formulación es específicamente estéril, no pirógena y está exenta de material en forma de partículas en la solución i.v. Específicamente, la formulación parenteral se esteriliza mediante filtración antes de liofilizar. Se puede proporcionar la formulación parenteral como el producto liofilizado o bien como un producto de combinación que comprende el producto liofilizado y el disolvente para reconstitución y/o cualquier medio adicional usado de
30 forma adecuada para reconstituir el producto.

La expresión "clorhidrato de esmolol puro" como se usa en el presente documento significará clorhidrato de esmolol de al menos un 95 % de pureza, preferentemente al menos un 98 %, pero en promedio de más del 99 % de pureza. En el presente documento, el porcentaje de pureza se entiende como p/p de la sustancia seca.

40 El polvo liofilizado de clorhidrato de esmolol puro se prepara específicamente disolviendo la sustancia activa en WFI, esterilización mediante filtración por filtro de 0,22 µm e introducción en viales. Tras la liofilización, los viales se cerraron y sellaron. En ausencia de aditivos tales como sustancias orgánicas como etanol, o excipientes tampón, el polvo liofilizado consiste específicamente en al menos un 95 %, preferentemente al menos un 98 %, pero en promedio más del 99 % de clorhidrato de esmolol puro en la forma liofilizada, usualmente con un contenido de agua residual de hasta un 2 %, preferentemente hasta un 1 %.

Como se usa en el presente documento, la expresión "listo para el uso" con referencia a una solución i.v. de acuerdo con la invención, significará la preparación en la forma reconstituida, con una concentración y calidad normalizadas, precargada en el recipiente de uso único, tal como viales de vidrio, bolsas de infusión o jeringas, listo para la administración al paciente.

El término "taquicardia", como se usa en el presente documento, se entiende en el sentido más amplio, incluidas todas las patologías asociadas con una frecuencia cardíaca rápida o irregular, en particular una dolencia en la que el corazón se contrae a una frecuencia mayor que 100/min en adultos. En el presente documento, la taquicardia se refiere específicamente a la taquicardia patológica que acompaña a la anoxia, tal como la producida por anemia; insuficiencia cardíaca congestiva; hemorragia; o choque. La taquicardia actúa para aumentar la cantidad de oxígeno administrada a las células del cuerpo aumentando la velocidad a la cual circula la sangre a través de los vasos.

60 La expresión "administración directa" con referencia a una solución i.v. como se usa en el presente documento significará la administración inmediata, es decir, sin dilución adicional, premezclando con otras sustancias o cambiando de otra forma la composición o formulación de la solución i.v. Dicha solución i.v. normalmente se descarga directamente desde un dispositivo de infusión y se administra mediante un puerto de acceso vascular o a través de una línea central.

65 Por lo tanto, la invención proporciona una formulación parenteral mejorada para su uso en el tratamiento de

pacientes. En el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se usan de manera indistinta y se refieren a seres humanos que necesitan dicho tratamiento. Y además en el presente documento, los términos "esmolol" y "clorhidrato de esmolol" se usan de manera indistinta.

- 5 De acuerdo con la invención, la solución i.v. lista para el uso se administra específicamente como infusión continua, pero puede administrarse también mediante una o más inyecciones en bolo, por ejemplo, inyecciones i.v. únicas. Basándose en las propiedades farmacológicas, esmolol tiene una acción rápida y corta por la cual la dosis puede ajustarse rápidamente. Tras la dosis de partida, por ejemplo, mediante la infusión inicial de la formulación de acuerdo con la invención, se alcanza normalmente una concentración plasmática en estado estacionario en 5 minutos. Sin embargo, el efecto terapéutico se obtiene antes que la concentración en plasma estable. La velocidad de infusión puede ajustarse a continuación para obtener el efecto farmacológico deseado.

- 10 A continuación se puede emplear la formulación de acuerdo con la invención para una dosis de mantenimiento durante un tiempo de administración adecuado. Un régimen de tratamiento típico puede comenzar con una dosis de 500 µg/kg/min durante 1 min, seguido por una dosis de 25-500 µg/kg/min para una infusión de mantenimiento o puede iniciarse usando solo la infusión de mantenimiento.

- Ha resultado sorprendentemente que los efectos secundarios típicos de irritaciones venosas de la piel locales o reacciones inflamatorias en el sitio de la inyección se evitaban usando la formulación de acuerdo con la invención. Como ejemplo, la solución i.v. basada en la reconstitución del polvo liofilizado en NaCl no provocó ningún enrojecimiento, eritema, dolor, inflamación, induración, flebitis y trombosis.

- 20 Como la formulación de acuerdo con la invención proporciona una alta seguridad cuando se administra la solución i.v., existe más flexibilidad con respecto a la dosis y al régimen de tratamiento. El médico puede, por tanto, aumentar la dosis según sea necesario, sin seguir un esquema estricto, que se utiliza comúnmente para determinar la tolerabilidad individual de la solución i.v. *in situ* durante el tratamiento del paciente.

- A pesar de usar clorhidrato de esmolol puro de acuerdo con la invención, y específicamente en ausencia de disolventes orgánicos, de tipo alcohol, excipientes tamponantes o agentes auxiliares adicionales, la formulación de acuerdo con la invención y la solución i.v. específicamente resultaron ser sorprendentemente estables. La formulación en la forma de polvo liofilizado específicamente es estable durante el almacenamiento a temperatura ambiente durante al menos 12, preferentemente al menos 24, de forma más preferida al menos 36 meses; la estabilidad en uso del producto reconstituido, es decir, la solución i.v., se ha comprobado durante al menos 6 horas, preferentemente al menos 12 horas, de forma más preferida al menos aproximadamente 24 horas.

- 30 La estabilidad se determina normalmente como el porcentaje de clorhidrato de esmolol puro, que es al menos del 95 %, y la ausencia de productos de degradación contaminantes del clorhidrato de esmolol.

- Los ejemplos específicos se refieren a la preparación del polvo liofilizado de clorhidrato de esmolol puro, la reconstitución para preparar la solución i.v. y el protocolo para su uso clínico.

- La anterior descripción será más fácilmente comprensible mediante las referencias a los siguientes ejemplos. Dichos ejemplos son, sin embargo, meramente representativos de los métodos de practicar una o más realizaciones de la presente invención y no deben entenderse como limitantes del alcance de la invención.

45 Ejemplos

- Los ejemplos siguientes ilustran los materiales y métodos usados para preparar y administrar las formulaciones y las soluciones i.v. de acuerdo con la invención.

50 Ejemplo 1: Preparación del polvo liofilizado de clorhidrato de esmolol puro

- Clorhidrato de esmolol puro se añadió al agua para inyecciones y se agitó la solución hasta que la mezcla sea homogénea. Se comprobó el pH y si resulta necesario se ajustó de 4,0 a 6,0. La solución de producto final se esterilizó por filtración, se introdujo en viales y se liofilizó finalmente mediante un programa de criodesecación definido.

Ejemplo 2: Reconstitución del polvo liofilizado del Ejemplo 1 para preparar la solución i.v.

- 60 El polvo liofilizado se reconstituyó en 50 ml de agente de reconstitución para recibir una concentración de producto final de 50 mg/ml. Los datos de estabilidad en uso están disponibles con los agentes de reconstitución mencionados a continuación que muestran la estabilidad de la solución reconstituida hasta las 24 horas a temperatura ambiente:

- Solución de NaCl al 0,9 %
- 65 - Solución de Glucosa al 5 %
- Solución lactada de Ringer

- Solución de Glucosa al 5 % en solución de Ringer
- Solución de Glucosa al 5 % en solución de NaCl al 0,9 %
- Solución de Glucosa al 5 % en solución lactada de Ringer

5

Además, están disponibles los datos de estabilidad en uso con los disolventes de la solución de NaCl al 0,9 %, Solución de Glucosa al 5 % y solución lactada de Ringer para una concentración de producto final de 10 mg/ml (2500 mg/250 ml). Los tres disolventes conducen a una solución de producto estable hasta las 24 h a temperatura ambiente.

10

El polvo liofilizado se reconstituye en 15 s con 50 ml de agua para inyecciones.

Se llevaron a cabo estudios con respecto al tiempo de reconstitución con menos de 50 ml de volumen de reconstitución con solución de glucosa al 5 % y solución de NaCl al 0.9 %.

15

El tiempo de reconstitución en 5 ml de la solución de glucosa al 5 % se definió con 90 s, en 10 ml, el tiempo de reconstitución podría reducirse a 60 s.

20

El tiempo de reconstitución en 5 ml de la solución de NaCl al 0,9 % se definió con 75 s, en 10 ml, el tiempo de reconstitución se redujo a 50 s.

Ejemplo 3: Administración de una solución reconstituida del Ejemplo 2

25

La solución reconstituida se aplicó por vía intravenosa usando grandes venas superficiales del brazo a dosis entre 25 y 300 µg/kg/min hasta 24 h sin la inducción de reacciones locales tales como dolor, enrojecimiento, eritema, rubor, tromboflebitis o endurecimiento y trombosis.

REIVINDICACIONES

1. Formulación parenteral de clorhidrato de esmolol para su uso en el tratamiento de un paciente que padece taquicardia que comprende un polvo liofilizado que consiste en clorhidrato de esmolol puro, donde dicho polvo se reconstituye con un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en agua para inyección (WFI), solución de glucosa, solución de glucosa y solución Ringer, solución de glucosa y solución salina, suero salino, solución lactada de Ringer o solución lactada de Ringer y solución salina para obtener una solución i.v. lista para el uso de clorhidrato de esmolol a una concentración de 20-100 mg/ml, y dicha solución i.v. se administra directamente al paciente.
2. Formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha solución i.v. tiene un pH de 4,5 a 5,0.
3. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde dicha concentración de clorhidrato de esmolol es al menos 50 mg/ml.
4. Formulación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicha solución i.v. se administra como una infusión continua.
5. Formulación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicha solución i.v. se administra como infusión de mantenimiento a una dosis de al menos 25 µg/kg/min, siguiendo opcionalmente una infusión inicial a una dosis de al menos 300 µg/kg/min.
6. Formulación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicha solución i.v. es tolerante con el tejido local en el sitio de infusión, evitando la irritación venosa local o la necrosis de la piel en el sitio de infusión.
7. Formulación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicho paciente está
 - a. padeciendo de cualquiera de las taquicardias agudas seleccionadas entre taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular o hipertensión y taquicardia sinusoidal no compensatoria, fibrilación auricular, aleteo auricular en circunstancias perioperatorias, postoperatorias y otras donde es deseable un control a corto plazo de la frecuencia ventricular, o
 - b. cuando sea necesario una disminución de la tensión arterial durante la disección de la aorta o durante una hipotensión controlada para evitar la pérdida de sangre en la cirugía de oído/nariz/garganta o para fines diagnósticos.
8. Formulación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, En donde dicho paciente está teniendo descompensación cardíaca y/o hiperhidratación y/o descompensación renal y/o hipernatremia y/o acidosis hiperclorámica y/o hiperhidratación.
9. Método para producir una solución i.v. lista para su uso de clorhidrato de esmolol reconstituyendo un polvo liofilizado que consiste en clorhidrato de esmolol puro con agua para inyección (WFI) en una cantidad necesaria para obtener una solución i.v. lista para el uso a una concentración de 20-100 mg/ml.
10. Solución i.v. lista para el uso que consiste en 20-100 mg/ml de clorhidrato de esmolol liofilizado reconstituido puro parenteral y WFI.