

SOLUCIÓN ALCOHÓLICA ESTABLE DE ALPROSTADILO

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

El alprostadilo (PGE₁) es un principio activo, descrito en la
5 farmacopea europea, del grupo de los análogos de la prostaglandina. Es
idéntico con la prostaglandina E₁ endógena. Sus efectos fisiológicos
principales consisten en la vasodilatación y en una inhibición de la
agregación de trombocitos. De este perfil de actividad se derivan como
indicaciones más importantes el tratamiento de la disfunción eréctil, el
10 tratamiento de enfermedades de oclusión arterial periférica y el tratamiento
por corto plazo de ciertas disfunciones cardíacas en el neonato. Como formas
farmacéuticas de administración se ofrecen para ello principalmente formas
medicinales parenterales, para el tratamiento de la disfunción eréctil también
tópicas.

15 El alprostadilo es un principio activo químicamente inestable en
extremo. El comentario de la farmacopea europea menciona como reacción
de descomposición más importante la separación de agua para formar
prostaglandina A₁ (PGA₁). Este producto de descomposición se designa en la
monografía de la farmacopea europea como impureza A. La misma puede
20 continuar reaccionando en una reacción de isomerización para formar
prostaglandina B₁, la cual se designa en la monografía de la farmacopea
europea como impureza B. La farmacopea europea menciona un total de once
impurezas con su respectiva estructura molecular. Según el comentario de la

farmacopea europea, la reacción inicial de la descomposición, a saber, la separación de agua para formar PGA1, se presenta con particular facilidad en condiciones ácidas y básicas; cationes bi y trivalentes empeoran en solución de etanol adicionalmente la estabilidad.

5 A causa de la inestabilidad del principio activo no es posible producir preparaciones parenterales listas para uso que poseen suficiente estabilidad de almacenamiento para la comercialización. Alprostadilo para la aplicación parenteral se ofrece, por consiguiente, exclusivamente en forma de concentrados que se diluyen respectivamente reconstituyen poco antes de
10 la aplicación mediante disolución en una solución estéril apropiada (e.g. solución de sal común fisiológico) para formar una solución de infusión lista para uso. Como concentrados se usan esencialmente liofilizados o soluciones no acuosas.

 Liofilizados son concentrados sólidos pulverulentos que son
15 producidos mediante liofilización del principio activo junto con agentes estabilizantes. El proceso de producción es aparatoso y caro; el liofilizado se empaca en frascos o, con más consideración para el usuario en jeringas listas para uso de cámara doble o carpules de cámara doble y se puede almacenar a temperatura ambiente. Como agente estabilizante se usa principalmente alfa-
20 ciclodextrina (Alfadex). Designaciones comerciales de semejantes productos son e.g. Caverject® (Pfizer, Pharmacia), Prostavasin® (UCB Pharma) o Viridal® (UCB Pharma). El documento CN 102688203 describe un liofilizado conteniendo alprostadilo en el cual se usa para la estabilización una mezcla

de dextrano y hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

Como soluciones no acuosas se usan esencialmente soluciones del principio activo en etanol absoluto. Estos concentrados en etanol se tienen que almacenar permanentemente a temperaturas bajas de 2 a 8°C.

5 Mantener la cadena de refrigeración y comprobar su mantenimiento representan una inversión considerable para los productores y usuarios de los productos y causan altos costos. El plazo de uso de las preparaciones, aun así, es típicamente sólo de 18 meses. Designaciones comerciales de estos productos son e.g. Pridax® (Gebro, Pharmore), Alprestil® (Gebro),
10 Minipro® (Pfizer, Pharmacia) o Aprostadil "PINT" ® (Pint Pharma).

Se describen en la literatura también preparaciones y concentrados aceitosos y liposomales. Los últimos también se comercializan en Japón e.g. bajo las designaciones de marca Liple® (Tanabe) y Palux® (Taisho).

15 La estabilidad de preparaciones semisólidas se limita aun en las condiciones más favorables a pocos meses, lo que limita fuertemente la aplicación práctica de semejantes productos en particular en la indicación de la disfunción eréctil. Se describen como preparaciones tópicas lipogeles puros que contienen aceites naturales, ácidos grasos, alcoholes grasos o
20 lípidos sintéticos como, e.g. miristato isopropilo, y que se pueden espesar adicionalmente con espesantes como, e.g., poloxámeros. Semejantes lipogeles se describen e.g. en KR 20010011625 y en JP 0383925.

Otras formas de administración, e.g. varitas sólidas para la

aplicación en la uretra se ofrecen e.g. bajo la marca Muse® de la firma Abbott.

La solución del principio activo en etanol absoluto (e.g. Pridax® 20 µg/ml concentrado para la producción de una solución de infusión) representa el estado de la técnica más cercano para la presente invención. La ventaja principal de la solución en etanol consiste en que es más simple procesarla como solución lista para infusión que un liofilizado. El liofilizado se tiene que reconstituir primero en una primera etapa con un solvente apropiado en el frasco; a continuación se tiene que adicionar esta solución en una segunda etapa a la solución de infusión. La ampolla, en cambio, se puede adicionar directamente en una etapa a una solución de infusión. Esta simplificación de manejo reduce también el riesgo de errores de manipulación y riesgo de introducir gérmenes.

Otra ventaja de la solución en etanol es la composición muy simple de la fórmula, consistiendo exclusivamente del principio activo y del solvente. Esto permite –en comparación con un liofilizado- una producción mucho más simple y económica.

Otra ventaja es que la composición simple de la fórmula facilita sustancialmente el análisis de la preparación. A causa de la baja dosis del principio activo se tienen que cuantificar impurezas en el marco del control de calidad hasta un rango de concentración de 10 ng/ml. Con concentraciones tan bajas es una gran ventaja si la preparación se puede analizar directamente son procesamiento y sin separación de sustancias auxiliares.

Una desventaja de la solución en etanol es su baja estabilidad química. En concreto, muestra los siguientes efectos desventajosos:

- Se tienen que aceptar altas concentraciones de productos de descomposición en el producto acabado (e.g. 6% PGA1)
- 5 • El período hasta la caducidad de los productos acabados es limitado (e.g 18 meses)
- El almacenamiento de los productos acabados tiene que hacerse bajo refrigeración, se tiene que mantener una cadena de refrigeración (2 a 8°C)
- 10 • El tiempo de permanencia a temperatura ambiente que es inevitable en el curso del proceso de producción se tiene que limitar a pocas horas.

Existe un gran interés, por consiguiente, de crear una solución de alprostadilo, preferentemente en etanol, que siga siendo de aplicación simple y se pueda producirse económicamente, y que se puede analizar sin complicaciones, pero que posee al mismo tiempo una estabilidad mejorada.

El objetivo de la invención es, por consiguiente, desarrollar una fórmula tal que, en adición a las ventajas actuales de la solución en etanol (e.g. de Pridax®), contenga una concentración menor de productos de descomposición, que tenga una mejor estabilidad y una durabilidad más larga y que requiera un régimen de refrigeración menos severo en la producción, en el transporte y en el almacenamiento.

Este objetivo se logra de la manera que la solución de alprostadilo contiene una pequeña cantidad de un componente ácido.

Inventivamente hay presencia entonces de una composición farmacéutica líquida, en particular como concentrado para producción
5 posterior de una solución de infusión conteniendo alprostadilo como principio activo, disuelto en al menos un solvente no acuoso conteniendo al menos un ácido o una sustancia que actúa como ácido o como donante de protones como estabilizador para el principio activo.

Se descubrió sorprendentemente que la solución inventiva tiene,
10 en comparación con el estado de la técnica (Pridax® 20 µg/ml concentrado para la producción de una solución de infusión) un estabilidad sustancialmente mejor al almacenamiento, en particular, que la formación del producto principal de descomposición PGA1 es claramente retardado. Este efecto de estabilización es tan pronunciado que la preparación inventiva es
15 capaz de alcanzar todos los objetivos de la invención. Se puede reducir el límite superior de especificación para el producto de descomposición PGA1 (e.g. de 6% a 4%). Se extiende la durabilidad del producto (e.g. de 18 meses a 36 meses). Se incrementa el tiempo de permanencia a temperatura ambiente durante la producción (e.g. de 4 a 8 horas), lo que permite incrementar el
20 tamaño de lotes. El método analítico para la preparación no se vuelve más complicado a causa del componente ácido.

Se conoce de la literatura (Vieillard et al., Pharmaceut Anal Acta 2013, 4:4, 4.00-1488 Alprostadil Kommentar zur Ph. Eur. 4.00) que el

principio activo alprostadilo es muy sensible a bases, ácidos y agentes de oxidación; en particular bases y ácidos aceleran la separación de agua para formar el producto principal de descomposición, PGA1. A causa de la dosificación baja del alprostadilo en la solución concentrada de 20 µg/ml a 5 500 µg/ml es de esperarse que aun cantidades pequeñas de las impurezas precedentemente referidas conlleven un empeoramiento de la estabilidad. A causa de su presencia ubicua, no es posible evitar estas impurezas consecuentemente en el estado de la técnica actual meramente por el control del proceso o por la limpieza de los medios de embalaje y solventes, o 10 semejantes tecnología incrementaría los costes de producción a un grado que no permitiría ofrecer el producto a un precio usual en el mercado.

De forma totalmente sorprendente se descubrió en contra de la opinión sostenida en la literatura especializada, que cantidades muy pequeñas de ácidos orgánicos o inorgánicos no conllevan un empeoramiento esperado 15 de la estabilidad, sino al contrario una mejora sustancial. Cantidades muy pequeñas de ácidos orgánicos o inorgánicos son, en el sentido de la invención, cantidades que producen una concentración de ácidos de 500 µg/ml o menos.

La concentración del principio activo en las soluciones de 20 alprostadilo en etanol se indica de acuerdo al estado de la técnica en unidades de µg/ml. Análogamente se indica en la presente invención también la concentración del ácido en unidades de µg/ml. Se puede convertir en cualquier momento en unidades de µg/g dividiendo por la densidad del

solvente (alcohol absoluto, aproximadamente 0.789 g/ml). En la estimación teórica de la cantidad de ácido que se necesita para la estabilización de la regresión exponencial de los datos de estabilidad generados resulta la cantidad de ácido en la unidad μM , correspondientemente, $\mu\text{mol/l}$. Con la ayuda del peso molecular del ácido en cuestión se puede convertir esta indicación de concentración también en la unidad de $\mu\text{g/ml}$.

En otras fórmulas ventajosas se usan concentraciones bajas de ácido de 0.05 a 500 $\mu\text{g/ml}$, de preferencia 0.1 a 100 $\mu\text{g/ml}$, en particular 5 a 50 $\mu\text{g/ml}$. En una modalidad particularmente preferida de la invención se prevé para la estabilización de soluciones en etanol conteniendo 20 $\mu\text{g/ml}$ de alprostadilo una adición de ácido de también 20 $\mu\text{g/ml}$.

Este efecto ventajoso se presenta en particular si el alprostadilo está contenido en una concentración de 1 a 1000 $\mu\text{g/ml}$, de preferencia de 5 a 750 $\mu\text{g/ml}$, en particular de 20 a 500 $\mu\text{g/ml}$.

Para la determinación analítica del ácido adicionado artificialmente se puede recurrir a métodos analíticos correspondientes al estado de la técnica como, e.g., HPLC, GC, titulación o métodos espectroscópicos. No es posible una comprobación de la adición de ácido mediante medición del valor pH en las fórmulas inventivas alcohólicas, i.e., no acuosas. En un ensayo simplificado se puede realizar, sin embargo, la adición de ácido diluyendo del fármaco acabado en la proporción de 1:25 con una solución de 0.9% de NaCl y se puede medir a continuación el valor pH de ambas soluciones. Una reducción del valor pH en al menos 0.2 unidades

relativo al valor inicial de la solución de 0.9% de NaCl usada señala la adición de ácido en la fórmula.

Bajo los términos ‘componente ácido’ y ‘ácido’ se entiende en el sentido de la invención compuestos según la definición de ácido de Brönsted y Lowry, es decir, sustancias que son capaces de descargar protones o de funcionar como donante de protones. Para que actué ante el alprostadilo como donante de protones, un ácido tiene que poseer un valor de pKs que es menor que 4.85, que es el valor pKs del alprostadilo. Se puede tratar aquí tanto de sustancias inorgánicas como de orgánicas. Los ácidos pueden ser tanto monobásicos como polibásicos. Ácidos ventajosamente apropiados en el sentido de la invención son aquellos ácidos orgánicos e inorgánicos que se pueden usar en fármacos parenterales, gracias a su perfil toxicológico, y que se disuelven total y claramente también a temperaturas bajas en las concentraciones inventivas en los solventes usados, en particular en alcohol absoluto. Ejemplos de semejantes ácidos son el ácido clorhídrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido tartárico o acetilcisteína. Resultaron particularmente apropiados en el sentido de la invención los ácidos carboxílicos orgánicos, en particular los ácidos hidroxicarboxílicos orgánicos polibásicos, gracias a su amplio óptimo de estabilización. Se usan por ello de preferencia ácidos como e.g. el ácido cítrico, ácido málico o ácido tartárico; se prefiere en particular el uso del ácido málico DL.

También se pueden usar, sin embargo, ácidos inorgánicos,

seleccionados en particular del grupo ácido clorhídrico o ácido fosfórico.

Ensayos de estabilidad dieron como resultado que se puede lograr una mejora de estabilidad esencialmente con todos aquellos ácidos que cumplen las condiciones aquí indicadas. Siempre se puede reconocer una
 5 estabilización tanto en que el contenido de alprostadilo se reduce más lentamente durante un almacenamiento de ensayo, como también en que el contenido de impurezas, en particular en impurezas A, incrementa más lento. La concentración a la que se presenta una mejora máxima de estabilidad y el grado de la mejora de estabilidad dependen significativamente del tipo del
 10 ácido usado, en particular de su valor pK_{s1} , el efecto estabilizante pasando en todos los casos a través de un óptimo de concentración.

No se pudo observar ninguna mejora de estabilidad con la adición de sistemas de tampón ácidos. Mientras que la adición e.g. de 50 $\mu\text{g/ml}$ de ácido acético conlleva una mejora de la estabilidad en comparación con una
 15 solución de alprostadilo en etanol puro, la estabilidad empeora al adicional una mezcla de tampón consistiendo de 50 $\mu\text{g/ml}$ de ácido acético y 50 $\mu\text{g/ml}$ de acetato sódico o 25 $\mu\text{g/ml}$ de ácido acético y 25 $\mu\text{g/ml}$ de acetato sódico.

En la adición de ácidos puros se mostró que el rango de concentración del efecto óptimo de estabilización es tanto más bajo y también
 20 tanto más estrecho o restringido, tanto más fuerte el ácido. La siguiente tabla 1 aclara esta relación para una solución de alprostadilo en etanol libre de agua en una concentración de 20 $\mu\text{g/ml}$:

Tabla 1: ácidos apropiados para la estabilización de una solución de 20 $\mu\text{g/ml}$

Ácido	Indice	Rango de concentración	Rango de concentración del
-------	--------	------------------------	----------------------------

de alprostadilo en etanol libre de agua y concentraciones de ácido apropiados para ello

5

10

La tabla 1 contiene entonces concentraciones ventajosas de ácidos que se pueden usar ventajosamente, con cuyo uso experimental se
15 dieron las mejores estabilizaciones para alprostadilo.

Se puede deducir de los ensayos comparativos además que se pueden lograr los efectos de estabilización ventajosos si el ácido tiene un valor pK_{s1} de < 4.85 , en particular en el rango de 2 a 4.8.

Resultó ventajoso en este contexto que el ácido tenga un valor
20 pK_{s1} de mayor o igual a 0 hasta menor que 4.85, y esté contenido en una concentración de igual o mayor que $c_{min} = 1.45 \cdot 10^{-4}$ e a la potencia de $(1.02 \cdot 10^{-4} \cdot 10^{pK_{s1}})$ μM ($=\mu mol/l$) y menor que $c_{max} = 11.75 \cdot 10^{-4}$ e a la potencia de $(1.35 \cdot 10^{-4} \cdot 10^{pK_{s1}})$ μM ($=\mu mol/l$), o que el ácido tenga un valor de pK_{s1} de menor que 0

y esté contenido en una concentración de igual o mayor que $c_{\min} = 1.0 \mu\text{M}$ ($=\mu\text{mol/l}$) y menor que $c_{\max} = 15 \mu\text{M}$ ($=\mu\text{mol/l}$).

Resultó aquí además particularmente ventajoso para la estabilización de alprostadilo si el ácido inorgánico u orgánico tiene un valor
5 de pK_{s1} mayor o igual a 2 hasta menor que 4.8 y está contenido en una concentración de 0.5 a 500 $\mu\text{g/ml}$, en particular de 1 a 250 $\mu\text{g/ml}$.

Se puede emplear ventajosamente como solvente no acuoso, glicol propileno, 1,3 butandiol, acetato de etilo, etanol 96% PhEur (95.1 – 96.9% (V/V) correspondientes a 92.6 – 95.2 % por peso) o etanol libre de
10 agua PhEur (min. 99.5% (V/V) correspondientes a 99.2% % por peso min.) respectivamente etanol absoluto, en cada caso de conformidad con las definiciones y exigencias de la farmacopea europea. Etanol libre de agua PhEur (min. 99.5% (V/V) y etanol absoluto se entienden aquí como sinónimos; frecuentemente se designan también como etanol de 100%, lo que
15 presentemente también tiene el mismo significado.

Todos estos solventes son aplicables en preparaciones parenterales con base en su perfil toxicológico y el principio activo alprostadilo es soluble en ellos en suficiente concentración. También mezclas de estos solventes se pueden aplicar ventajosamente. Se pueden adicionar
20 además agentes de solubilidad al solvente como polietilenglicol o polisorbato.

Se obtiene una composición ventajosa, ya que sobre todo particularmente sencilla, si la composición consiste final y exclusivamente

de alprostadilo como principio activo, disuelto en un solvente no acuoso, y de al menos un ácido respectivamente una sustancia que actúa como ácido o donante de protones como estabilizador para el principio activo, y si no comprende ningún otro componente, excipiente o aditivo.

5 El envasado de la solución inventiva se realiza en medios de envasado primarios apropiados. Por medios de envasado primarios se entiende en este contexto medios de envasado que están en contacto directo con el fármaco. Éstos tienen que satisfacer las exigencias de la literatura medicinal especializada y se tienen que seleccionar además de manera tal que
10 emitan las menos sustancias posibles nocivas para la estabilidad del contenido, como e.g. contaminación básica. El especialista conoce materiales apropiados de los cuales se componen medios de envasado primarios que se pueden usar para sustancias parenterales sensibles. Se puede pensar para esto a guisa de ejemplo, pero no exclusivamente, en vidrio para tubos o vidrio
15 soplado de la clase hidrolítica I o de la clase hidrolítica II con mejoramiento interior. Se pueden usar también a guisa de ejemplo, pero no exclusivamente, plásticos como COP, COC, PP, PE, HDPE, teflón, PA.

 Envases primarios preferentes son ampollas de cristal o botellas perforables (frascos) consistiendo de vidrio para tubos de la clase hidrolítica
20 I. Como material de tapa primario para la botellas perforables se pueden tomar en cuenta tapones de caucho de bromobutilo o de caucho de clorobutilo, de preferencia recubiertos. Otros envases primarios posibles son, a guisa de ejemplo pero no exclusivamente, carpules o jeringas listas para uso.

De esto resulta que se da una buena estabilización de la composición respectivamente del alprostadilo en una combinación de kit de partes de una composición inventiva envasada respectivamente contenida en una ampolla de vidrio, un frasco de vidrio o una jeringa lista para uso.

5 El ácido se adiciona en el sentido de la invención preferentemente durante el proceso de producción del fármaco acabado al solvente. Variantes de realización posibles serían, adicionar el ácido durante el proceso de producción del solvente o de otro coadyuvante o durante el proceso de producción del principio activo alprostadilo.

10 La composición farmacéutica inventiva es ventajosamente un concentrado para la preparación de una solución de infusión para administración parenteral; el concentrado referido se puede preparar o está preparado en particular por medio de una etapa de dilución para formar una solución de infusión lista para uso para la administración parenteral. Por
15 medio de la dilución, e.g. mediante una solución acuosa isótónica, preferentemente mediante solución de sal común fisiológica, en particular en una proporción de 1:10 a 1:500, de preferencia 1:20 a 1:250, se puede obtener entonces la solución de infusión parenteral lista para uso.

La composición es posible alternativamente como solución
20 inyectable concentrada para la administración directa.

Todas las indicaciones de concentración indicadas en la presente solicitud, e.g. para el ácido, para alprostadilo, etc., se refieren en todo caso a semejante concentrado y no a la solución de infusión diluida, lista para uso.

Se prevé, correspondientemente, según la invención en otro aspecto un método para la producción de una composición farmacéutica líquida como concentrado, en cuyo curso se adiciona al principio activo alprostadilo disuelto en un disolvente no acuoso, según descrito en lo
5 precedente, al menos un ácido o una sustancia que actúa como ácido o como donante de protones, según descrito en lo precedente, como estabilizador para el principio activo.

Inventivo es además el uso de al menos un ácido respectivamente de una sustancia que actúa como ácido o como donante de protones, según
10 descrito en lo precedente, como estabilizador para el principio activo alprostadilo respectivamente para una composición farmacéutica líquida, según descrita en lo precedente, conteniendo el principio activo alprostadilo disuelto en un solvente no acuoso.

La composición inventiva sirve en su indicación más importante
15 para el tratamiento de la enfermedad de oclusión arterial crónica en el estadio III y IV cuando una terapia para la ampliación de los vasos sanguíneos no es posible o no tiene éxito.

EJEMPLOS

En lo que sigue, se representa la invención con la ayuda de
20 algunos ejemplos de realización que se debería entender a guisa de ejemplo pero no restrictivamente:

Ejemplo 1:

(Preparación de laboratorio / etanol / 20 mg/ml alprostadilo / 40

µg/ml de ácido acético / frascos)

En un reactor de vidrio de 2.5 l con mecanismo de agitación se prepara etanol absoluto y se adiciona ácido acético libre de agua. Después de la disolución total se adiciona bajo agitación el principio activo alprostadilo, se envasa la solución en frascos de 2 ml tipo I de vidrio oscuro y se cierra con un tapón de caucho de clorobutilo.

10

	Cantidad / g
Alprostadilo	0.043
Etanol absoluto	1700
Ácido acético, libre de agua	0.086

Ejemplo 2:

(Preparación de laboratorio / etanol / 20 mg/ml alprostadilo / 20 µg/ml de ácido málico / frascos)

15

En un reactor de vidrio de 2.5 l con mecanismo de agitación se prepara etanol absoluto y se adiciona ácido málico DL. Después de la disolución total se adiciona bajo agitación el principio activo alprostadilo, se envasa la solución en frascos de 2 ml tipo I de vidrio oscuro y se cierra con un tapón de caucho de clorobutilo.

20

	Cantidad / g
Alprostadilo	0.043
Etanol absoluto	1700
Ácido málico DL	0.043

Ejemplo 3:

(Preparación de laboratorio / etanol / 20 mg/ml alprostadilo / 20 µg/ml de ácido málico / jeringas listas para uso)

5 En un reactor de vidrio de 2.5 l con mecanismo de agitación se prepara etanol absoluto y se adiciona ácido málico DL. Después de la disolución total se adiciona bajo agitación el principio activo alprostadilo, se envasa la solución en jeringas listas para uso.

10

	Cantidad / g
Alprostadilo	0.40
Etanol absoluto	15780
Ácido málico DL	0.40

Ejemplo 4:

15 (Preparación de laboratorio / etanol / 20 mg/ml alprostadilo / 20 µg/ml de ácido málico / ampollas)

La fórmula de acuerdo al ejemplo 4 representa una modalidad particularmente preferida de la invención.

20 En un reactor de vidrio de 20 l con mecanismo de agitación se prepara etanol absoluto refrigerado y se adiciona ácido málico DL. Después de la disolución total se adiciona bajo agitación el principio activo alprostadilo. Después de la disolución total del principio activo se filtra la solución a través de un filtro estéril con un tamaño de poros de 0.2 µm y se

envasa en condiciones asépticas en ampollas de vidrio oscuro tipo 1 de 2 ml. Se inspeccionan las ampollas envasadas respecto a partículas visibles y respecto a estanqueidad, se etiquetan y se empacan en embalaje secundario.

5

Ejemplos de realización adicionales se indican en las siguientes tablas 2 y 3; se indican en cada caso sólo las adiciones al solvente en la unidad μg . Todos los ejemplos indicados en las tablas se pueden producir en
10 tamaños de lotes discrecionales y se pueden envasar en todos los tipos de medios de envasado apropiados.

Tabla 2:

Ejemplos de receta para la preparación con concentración de alprostadilo de $20 \mu\text{g/ml}$

15

Ejemplo	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
etanol absoluto	ad 1 ml	ad 1 ml	ad 1 ml	ad 1 ml	ad 1 ml	ad 1 ml	ad 1 ml	ad 1 ml		
etanol 96%									ad 1 ml	
propilenglicol										ad 1 ml
PGE 1	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
ácido acético								100		
HCl						0.5				
ácido fosfórico							5			
ácido málico		50		10					50	20
acetil cisteína	20			10						
ácido cítrico					20					
ácido tartárico			15	10						

20

Tabla 3:

Ejemplos de receta para la preparación con concentración de alprostadilo de

	Ejemplo	15	16	17	18	19	20	21	22	23
5	etanol absoluto	ad 1 ml	ad 1 ml	ad 1 ml	ad 1 ml	ad 1 ml	ad 1 ml	ad 1 ml		
	etanol 96%								ad 1 ml	
	propilenglicol									ad 1 ml
	PGE 1	10	10	500	500	500	500	500	500	500
10	ácido acético	40								100
	HCl					0.25	0.75			
	ácido fosfórico							7.5		
	ácido málico		20	20	20				50	
	acetil cisteína				20					

Demostración del efecto estabilizante de la adición de ácido:

La comprobación del efecto estabilizante de la adición del ácido se realizó con la ayuda de ensayos de estabilidad a la temperatura de almacenamiento prescrita de 4°C y en condiciones de estrés a 25°C / 65% HR. Como medio de envasado se usaron en cada caso frascos de 2 ml de vidrio para tubos de la clase hidrolítica I. Esta calidad de vidrio es idéntica a la calidad de vidrio para las ampollas. A continuación se reportan los resultados del ensayo a 25°C, puesto que estos ensayos permiten enunciar diferencias en la estabilidad después de una duración más corta de almacenamiento. Se sabe de ensayos de estabilidad durante muchos años del producto comercial Pridax® 20 (Pridax 20 µg/ml concentrado para la

producción de una solución de infusión) que las reacciones de descomposición en la preparación a 4°C ocurren cualitativamente de la misma manera que a 25°C, pero más lento en un factor de aproximadamente 10.

En un primer ensayo que constituyó la presente invención se probó como control la fórmula del producto comercial Pridax® 20 µg/ml concentrado para la producción de una solución de infusión (designación de muestra X03 130002-3) que se debería considerar como el estado de la técnica más cercano, en comparación con una fórmula de ensayo inventivo conteniendo 20 µg/ml de ácido acético y con una composición idéntica en lo demás (designación de muestra X03 1300002-9).

El contenido de PGE1 se mide para esto en la unidad (µg/ml). En todas las siguientes tablas de resultados se indica el contenido en % del valor inicial de PGE1 para que éstos sean más fáciles de comparar. La concentración del producto de descomposición PGA1 se mide e indica en porcentos por masa (% m/m) referidos al contenido declarado.

La siguiente tabla 4 muestra, para ambas fórmulas, los contenidos de PGE1 (principio activo) y PGA1 (producto de descomposición) en cada caso directamente después de la producción ($t = 0$) y después de un almacenamiento durante 12 semanas a 25°C / 65% HR ($t = 12$ s). Los valores absolutos de PGE1 directamente después de la producción eran de 18.3 µg/ml para todas las fórmulas libres de ácido y 18.3 µg/ml para las fórmulas conteniendo ácido acético.

Tabla 4:

Control vs. 20 µg/ml de ácido acético, almacenamiento 12 semanas a 25°C

5

Fórmula		t=0	t = 12 semanas
X03 130002-3 (sin ácido)	PGE 1	100%	84.2%
	PGA1	0.28%	19.80%
X03 130002-9 (con 20µg/ml de ácido acético)	PGE 1	100%	95.6%
	PGA1	0.13%	5.22%

La adición de 20 µg/ml de ácido acético a la solución de alprostadilo según el estado de la técnica produce un efecto de estabilización claro después de un almacenamiento de 12 semanas a 25°C, apreciable en una
 10 reducción significativamente menor del contenido de PGE1 (principio activo, alprostadilo) y un incremento significativamente menor del contenido de PGA1 (producto de descomposición de alprostadilo).

Comprobación de la influencia de la cantidad respectivamente concentración de la adición de ácido:

15

En otro ensayo se investigó la influencia de la cantidad de ácido acético en el efecto de estabilización encontrado. Se probó para ello la fórmula del producto comercial Pridax® 20 µg/ml concentrado para la producción de una solución de infusión (designación de muestra X03 130007) en comparación con una fórmula de ensayo inventivo conteniendo 5 µg/ml,
 20 20 µg/ml y 50 µg/ml de ácido acético y con una composición idéntica en lo demás (designaciones de muestra X03 130007-1, X03 130007-2 y X03 130007-3).

La siguiente tabla 5 y la gráfica 1 asociada muestran para estas

cuatro fórmulas los contenidos de PGE1 (principio activo) y PGA1 (producto de descomposición) en cada caso directamente después de la producción (t = 0) y después de un almacenamiento durante 6 semanas a 25°C / 65% HR (t = 6 s). Los valores absolutos de PGE1 directamente después de la producción se ubicaban entre 20.0 y 20.2 µg/ml.

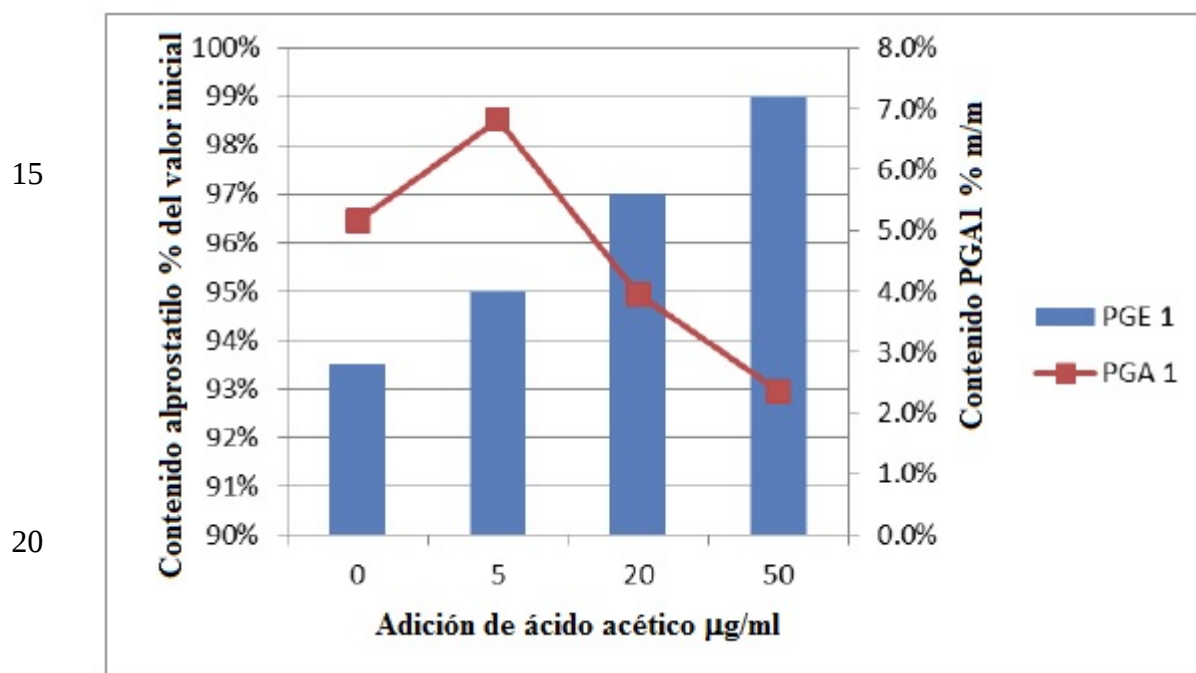
Tabla 5:

Control vs. ácido acético en diferentes concentraciones, almacenamiento 6 sem a 25°C

Fórmula		t=0	t = 6 semanas
X03 130007 (sin ácido)	PGE 1	100%	93.5%
	PGA1	0.13%	5.15%
X03 130007-1 (con 5µg/ml de ácido acético)	PGE 1	100%	95.0%
	PGA1	0.12%	6.82%
X03 130007-2 (con 20µg/ml de ácido acético)	PGE 1	100%	97.0%
	PGA1	0.10%	3.95%
X03 130007-3 (con 50µg/ml de ácido acético)	PGE 1	100%	99.0%
	PGA1	0.11%	2.36%

10 Gráfica 1:

Control vs. ácido acético en diferentes concentraciones, almacenamiento 6 sem a 25°C



El efecto estabilizante de la adición de 20 µg/ml de ácido acético

a la solución de alprostadilo se pudo reproducir en este ensayo por medio de la muestra X03 130007-2. El incremento de la cantidad de ácido acético a 50 µg/ml produjo una mejoría adicional de la estabilidad, con una concentración de sólo 5 µg/ml no se pudo observar ningún efecto de estabilización
5 significativo.

Comprobación del tipo de ácido:

En otro ensayo se investigó el efecto estabilizante comparativo de diferentes ácidos con una adición constante de ácido de respectivamente 20 µg/ml de adición. Se verificaron para esto la fórmula del producto
10 comercial Pridax® 20 µg/ml para la producción de una solución de infusión (designación de muestra X03 130007) en comparación con fórmulas de ensayo conteniendo en cada caso 20 µg/ml de ácido acético (designación de muestra X03 130007-2), ácido málico (designación de muestra X03 130007-5), ácido tartárico (designación de muestra 130007-8), ácido cítrico
15 (designación de muestra X3 130007-11), acetilcisteína (designación de muestra X03 130007-14), ácido fosfórico (designación de muestra X03 140006-6) y ácido clorhídrico (designación de muestra C03 140006-3) y con idéntica composición en lo demás.

La siguiente tabla 6 muestra los contenidos de PGE1 (principio
20 activo) y PGA1 (producto de descomposición) para estas ocho fórmulas, en cada caso directamente después de la producción ($t = 0$) y después de un almacenamiento durante 6 semanas a 25°C y 65% HR ($t = 6$ s). Los valores absolutos de PGE1 directamente después de la producción se ubicaban entre

20.0 y 20.3 µg/ml.

Tabla 6:

Control vs. 20 µg/ml de diferentes ácidos, almacenamiento por 6 semanas a 25°C

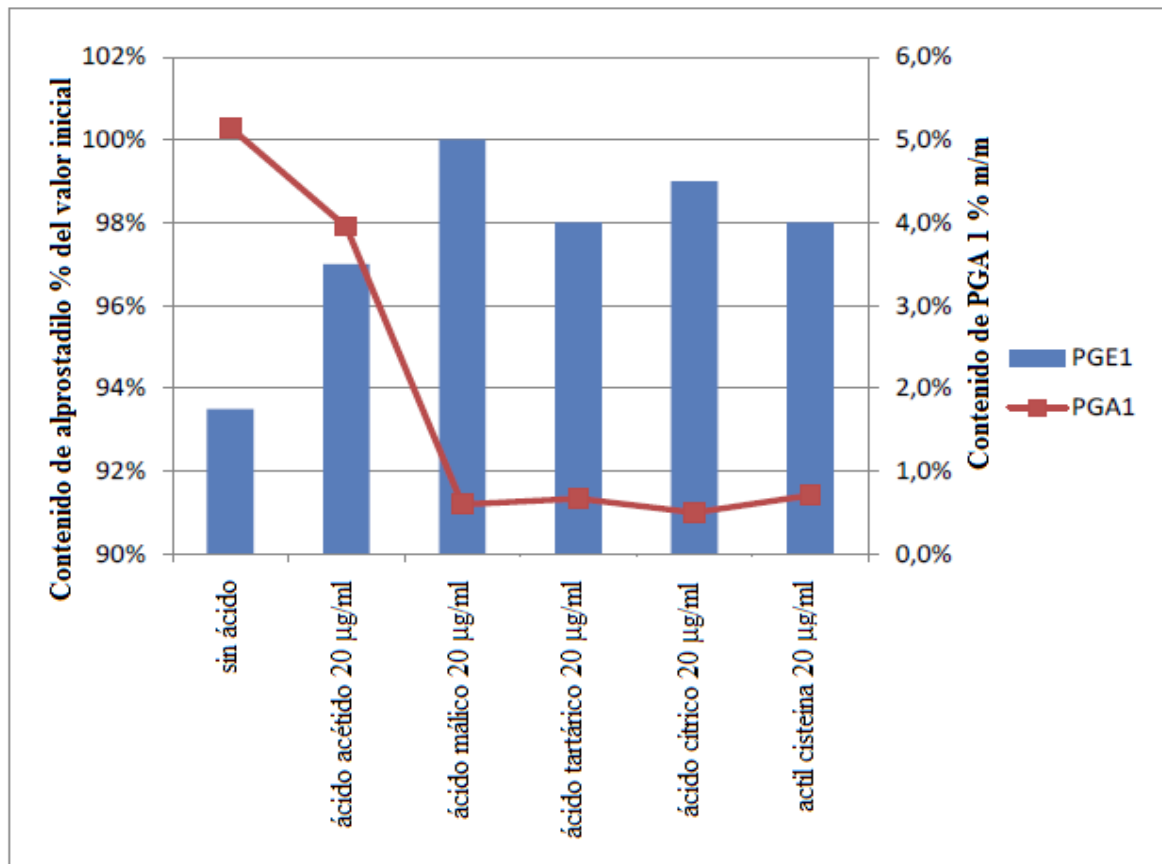
Fórmula		t=0	t = 6 semanas
X03 130007 (sin ácido)	PGE 1	100%	93.5%
	PGA1	0.13%	5.15%
X03 130007-2 (con 20µg/ml de ácido acético)	PGE 1	100%	97.0%
	PGA1	0.10%	3.95%
X03 130007-5 (con 20µg/ml de ácido málico)	PGE 1	100%	100.0%
	PGA1	< 0.05%	0.60%
X03 130007-8 (con 20µg/ml de ácido tartárico)	PGE 1	100%	98.0%
	PGA1	0.06%	0.67%
X03 130007-11 (con 20µg/ml de ácido cítrico)	PGE 1	100%	99.0%
	PGA1	0.09%	0.50%
X03 130007-14 (con 20µg/ml de acetil cisteína)	PGE 1	100%	98.0%
	PGA1	<0.05%	0.71%
X03 130006-6 (con 20µg/ml de ácido fosfórico)	PGE 1	100%	92.0%
	PGA1	0.06%	13.56%
X03 130006-3 (con 20µg/ml de ácido clorhídrico)	PGE 1	100%	0%
	PGA1	<0.05%	<0.05%

La gráfica 2 asociada muestra para las cinco fórmulas en que se observó un efecto estabilizante y para la fórmula libre de ácido los contenidos de PGE1 (principio activo) y PGA1 (producto de descomposición) después de un almacenamiento de 6 semanas a 25°C / 65% HR. No se representan los

valores de las fórmulas con ácido clorhídrico ni ácido fosfórico, puesto que no se observó en estos casos ninguna estabilización. La adición de 20 µg/ml de ácido clorhídrico produce la descomposición total de alprostadilo y de su producto de descomposición PGA1; la adición de 20 µg/ml de ácido fosfórico produjo un empeoramiento de la estabilidad en comparación con la formulación libre de ácido. En ambos casos se rebasó con 20 µg/ml la concentración óptima para la estabilización. Para el ácido acético, la concentración óptima empieza un poco más arriba, a partir de 50µg/ml aproximadamente.

Gráfica 2:

Control vs. 20 µg/ml de diferentes ácidos, almacenamiento 6 semanas a 25°C



ácido depende en cuanto a su grado del tipo de ácido usado. El ácido acético que se usó primero tiene un efecto estabilizante menor que los ácidos orgánicos polivalentes y la acetilcisteína. Para el mecanismo de funcionamiento del efecto de estabilización, esto significa que no se trata
 5 meramente de una optimización no específica de la concentración del ácido, análogamente a la optimización del valor pH en un sistema acuoso, sino que se observa sorprendentemente un mecanismo de estabilización específico por ácido.

Comprobación de un efecto estabilizante también de los ácidos
 10 fuertes ácido fosfórico y ácido clorhídrico:

Puesto que no se presentó ningún efecto estabilizante para el ácido fosfórico y el ácido clorhídrico con una concentración de 20 µg/ml, se probó en ensayos adicionales si semejante efecto no sería demostrable para estos ácidos con concentraciones más bajas.

15 Se probó para esto el ácido fosfórico a una concentración de 5 µg/ml. La siguiente tabla muestra que se presenta un buen efecto de estabilización a esta concentración:

Tabla 7:

Control vs. 5 y 20 µg/ml de ácido fosfórico, almacenamiento 6 semanas a
 20 25°C

5

Fórmula		t=0	t = 6 semanas
X03 130007 (sin ácido)	PGE 1	100%	93.5%
	PGA1	0.13%	5.15%
X03 130006-5 (con 5µg/ml de ácido fosfórico)	PGE 1	100%	98.5%
	PGA1	0.08%	1.96%
X03 130006-6 (con 20µg/ml de ácido fosfórico)	PGE 1	100%	92.0%
	PGA1	0.06%	13.56%

Se probó adicionalmente el ácido clorhídrico en el rango de concentración de 0.05 µg/ml hasta 2 µg/ml. Se observó también para el ácido clorhídrico un efecto estabilizante en un rango de concentración de 0.1 a 0.8 µg/ml; el óptimo de la estabilización se observó en aproximadamente 0.5 µg/ml; ya con una adición de 2 µg/ml la estabilidad esta significativamente peor que sin adición de ácido.

Comprobación de la cantidad respectivamente concentración de ácido málico:

Puesto que en la comparación de los diferentes ácidos el ácido málico resultó ser particularmente apto, y puesto que el ácido málico es particularmente apropiado para el uso en preparaciones parenterales gracias a su perfil toxicológico, se investigó en otro ensayo la influencia de la cantidad o concentración de ácido málico sobre el efecto estabilizante encontrado. Se probó para ello, análogamente con el ensayo descrito en lo precedente con el ácido acético, la fórmula el producto comercial Pridax® 20 µg/ml concentrado para la producción de una solución de infusión

(designación de muestra X03 130007) en comparación con fórmulas de ensayo conteniendo 5 µg/ml, 20 µg/ml y 50 µg/ml de ácido málico DL y con la misma composición en lo demás (designaciones de muestra X03 130007-4, X03 130007-5 y X03 130006-1).

5 La siguiente tabla 8 y la gráfica 3 asociada muestran para estas cuatro fórmulas los contenidos de PGE1 (principio activo) y PGA1 (producto de descomposición) en cada caso directamente después de la producción (t = 0) y después de un almacenamiento de 6 semanas a 25°C / 65 HR (t = 6 s). Los valores absolutos de PGE1 directamente después de la producción se
10 ubicaban entre 20.0 y 20.1 µg/ml.

Tabla 8:

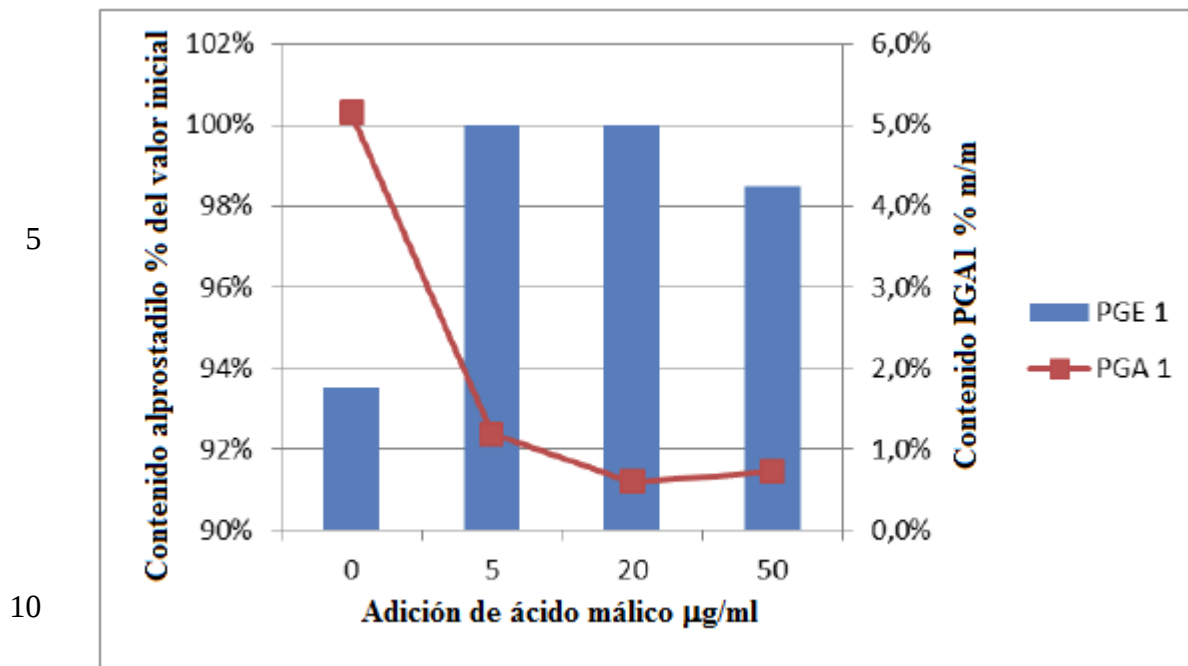
Control vs. ácido málico en diferentes concentraciones, almacenamiento 6 sem a 25°C

15	Fórmula		t=0	t = 6 semanas
	X03 130007 (sin ácido)	PGE 1	100%	93.5%
		PGA1	0.13%	5.15%
	X03 130007-4 (con 5µg/ml de ácido málico)	PGE 1	100%	100.0%
		PGA1	< 0.05%	1.19%
	X03 130007-5 (con 20µg/ml de ácido málico)	PGE 1	100%	100.0%
		PGA1	< 0.05%	0.60%
20	X03 130007-6 (con 50µg/ml de ácido málico)	PGE 1	100%	98.5%
		PGA1	< 0.05%	0.72%

Gráfica 3:

Control vs. ácido málico en diferentes concentraciones, almacenamiento 6

sem a 25°C



El ensayo muestra que el ácido málico, a diferencia del ácido acético, estabiliza el alprostadilo significativamente ya con una adición muy pequeña de 5 µg/ml. Un incremento de la adición de ácido a 20 µg/ml produce una mejora del efecto estabilizante, otro incremento a 50 µg/ml, en cambio, ya no produce ninguna mejora adicional de la estabilidad, nuevamente en contraste con el ácido acético.

Resumen de los resultados de ensayos respecto al tipo y la cantidad del ácido requerido:

20 Para la estabilización de alprostadilo en solución alcohólica son apropiados aquellos ácidos que tienen un valor k_{Ps1} más bajo que el propio alprostadilo, es decir, más bajo que 4.85, y que además de su acidez no tienen otras propiedades que influyen en la estabilidad.

Para los ácidos apropiados existe una relación entre el valor pK_{s1} y la cantidad o la concentración de ácido necesaria de la manera que conforme disminuya el valor pK_{s1} disminuye también el requerimiento de ácido.

5 De los valores de estabilidad se puede establecer la siguiente relación entre el valor pK_{s1} del ácido estabilizante y la concentración de ácido necesaria por medio de una regresión exponencial:

$$C_{\max} \text{ en } \mu\text{M} = 11.75 e^{(1.35 * pK_{s1})}$$

$$C_{\min} \text{ en } \mu\text{M} = 1.45 e^{(1.02 * pK_{s1})}$$

10 Estas fórmulas indican la concentración de ácido necesaria para la estabilización en la unidad μM ($= \mu\text{mol/l}$). Las mismas valen para ácidos orgánicos e inorgánicos apropiados en un rango de pK_{s1} de 0 a 4.85.

Para ácidos que tienen un $pK_{s1} < 0$, este se asume como 0, de lo que resultan los siguientes valores constantes:

15 $C_{\max} = 13.2 \mu\text{M}$

$$C_{\min} = 1.3 \mu\text{M}$$

La tabla 1, ya descrita en lo precedente, indica en $\mu\text{g/ml}$ a guisa de ejemplo concentraciones apropiadas para la estabilización para diferentes ácidos.