

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE LEVOSIMENDAN

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una novedosa composición farmacéutica que comprende levosimendan con estabilidad y solubilidad mejoradas.

ANTECEDENTES

El levosimendan es el nombre común para el compuesto IUPAC denominado 2-[[4-[(4R)-4-metil-6-oxo-4,5-dihidro-1H-piridazin-3-il]fenil]hidrazinilideno]propanodinitrilo, un nuevo agente ionotrópico positivo sensitizante de Calcio, que supera las desventajas asociadas con agentes ionotrópicos disponibles actualmente que no están asociados a un aumento de riesgo de arritmias, daño celular, y muerte celular debido a la sobrecarga de calcio en las células del miocardio (pubchem).

Según Tamargo y Delpón de la Universidad Complutense de Madrid, la célula muscular lisa vascular, produciendo vasodilatación sistémica y coronaria. En pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca aguda o crónica descompensada, la administración i.v. de levosimendán mejora las alteraciones hemodinámicas y reduce la estancia hospitalaria y los reingresos. El estudio LIDO comparó los efectos de levosimendán y dobutamina en pacientes con ICC grave o descompensada, demostrando que el levosimendán era más efectivo que la dobutamina para controlar los parámetros hemodinámicos, presentaba un menor riesgo arritmogénico y aumentaba la supervivencia y el tiempo que el paciente permanecía sin hospitalizar. Es importante señalar que en este estudio los efectos del levosimendán, pero no los de

la dobutamina, persistían en los pacientes tratados con β -bloqueantes. Esta es una ventaja muy importante, dado que cada vez es mayor el porcentaje de pacientes con IC tratados con β -bloqueantes.

Los antecedentes más importantes de la presente invención comprenden por ejemplo el desarrollo descrito por la publicación WO2001019334 que revela una solución acuosa de infusión intravenosa que comprende levosimendan o una de sus sales, en una cantidad de 0,0001 al 0,1% en peso de la solución, en donde las soluciones allí divulgadas poseen una estabilidad mejorada y son útiles para ser inyectadas o para su infusión intravenosa.

La publicación CN104414963 por su parte revela que levosimendan es un polvo cristalino a temperatura ambiente con un pKa de 6,26. La solubilidad de levosimendan en tampón fosfato a temperatura ambiente es de 0,4 mg / ml y la solubilidad de levosimendan en tampón fosfato es 0,4 mg / ml (PH7,4) y 0,03 mg / ml (PH6), y se ha encontrado que se puede preparar una solución acuosa farmacéuticamente aceptable de levosimendan cuando el pH es inferior a 5. Estas soluciones tienen estabilidad química y física durante un periodo de tiempo prolongado, por lo que son adecuadas para uso farmacéutico.

La publicación WO2012093404 revela que el levosimendan al tener baja estabilidad en agua (0,04 mg / ml) requiere de una combinación de tampones para preparar una solución con la concentración deseada lista para la liofilización al pH deseado.

La publicación CN101411708 revela que el levosimendan es difícil de disolver en agua y fácil de degradar. Además,

describe una inyección que contiene polivinilpirrolidona y etanol anhidro. Señala también que el levosimendan es usado en inyección, pero requiere refrigeración (2 - 8 ° C).

La publicación CN1611220 revela que la inyección de polvo convencional puede resolver el problema de estabilidad de una preparación, sin embargo, el rendimiento de disolución de levosimendan en el producto no se mejora, y se añaden otros excipientes, además de la adición de un regulador del pH, a saber, el ácido orgánico, para asegurar que el levosimendan es estable, también es necesario añadir una solución de fosfolípidos al estabilizador para garantizar la estabilidad del levosimendan, poloxámero, polietilenglicol, beta-ciclodextrina y sus derivados o agentes tensioactivos.

La publicación WO2012093404 revela una formulación nueva para medicamentos insolubles en agua como levosimendan, principalmente para administración parenteral, libre de alcohol que provee ventajas como la solubilidad y la estabilidad de las moléculas y el proceso de preparación del mismo.

Como se observa muchos autores han tratado de proveer composiciones estables y que mejoren la solubilidad del levosimendan para su uso intravenoso o en inyección. Sin embargo, persiste en el campo técnico la necesidad de composiciones de levosimendan para infusión que tengan propiedades mejoradas en cuanto a su estabilidad en un tiempo prolongado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El levosimendán es un sensibilizador de calcio que se utiliza en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva

descompensada aguda, por lo que está indicado para el tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda severa de la insuficiencia cardíaca crónica, en situaciones donde el tratamiento convencional no es suficiente o en casos donde se considere apropiado un soporte inotrópico. Usualmente, se administra por inyección o infusión de una solución del medicamento.

Sin embargo, la preparación de este tipo de formulaciones presenta inconvenientes debido a la baja solubilidad del principio activo, lo cual afecta negativamente estabilidad de la composición.

Sorprendentemente los inventores de la presente invención han encontrado una forma de proveer una no acuosa de Levosimendan que sea estable bajo refrigeración.

Así mismo, los inventores han logrado implementar una validación de la metodología analítica que no es oficial, para este medicamento.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende levosimendan o una sal farmacéuticamente aceptable.

Dado que este principio activo es más soluble en un medio ácido, se adiciona a la solución un agente acidificante para el desarrollo de una solución no acuosa para Levosimendan 12,5 mg/5 mL.

Los agentes acidificantes pueden ser seleccionados del grupo de ácidos orgánicos, tales como: ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico o ácido tartárico; o de ácidos inorgánicos, tales como: ácido fosfórico ó ácido

clorhídrico. Preferiblemente, el agente acidificante es ácido fosfórico. Las cantidades de agente acidificante pueden ser empleadas en la presente formulación aproximadamente en un rango de 0,5 4 mg a 1 mg por cada 5 mL. Preferiblemente, el ácido fosfórico se encuentra en una cantidad de 0,85 mg/5 mL.

El pH al cual se ajusta la solución está entre 2,8 y 4,5. Preferiblemente, el pH de la solución es ajustado en 3,7

Dentro de la formulación planteada se encuentra ácido fosfórico, que además de permitir el ajuste del pH de la solución, a la concentración empleada tiene propiedades como antioxidante, hecho que asegura la estabilidad fisicoquímica del principio activo dentro de la formulación.

Por otro lado, el vehículo puede ser seleccionado del grupo de etanol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol y butilenglicol. Preferiblemente, el vehículo es etanol. La cantidad de vehículo empleada es la suficiente para completar a volumen, por ejemplo, para una ampolla de 5 mL, la cantidad a emplear de un vehículo como etanol es la suficiente para completar los 5 mL.

Teniendo en cuenta que el principio es poco soluble en agua, se desarrolla una fórmula que incluye un solvente no acuoso y un cosolvente, que conserva las propiedades y características fisicoquímicas del activo.

El cosolvente puede ser seleccionado del grupo de glicerina, sorbitol, propilenglicol entre otros. Preferiblemente, el cosolvente es propilenglicol. La cantidad de cosolvente empleado es de 350 mg a 500 mg . Preferiblemente, el propilenglicol se adiciona en una cantidad de 407 mg.

Los inventores emplean dichos solventes pues presentan un alto poder disolvente por moléculas orgánicas, debido a su constante dieléctrica (24 - 32), y debido a que son relativamente no tóxicos en los rangos usados en medicamentos parenterales.

Se encuentra que la composición acá revelada presenta una densidad comprendida entre 0,7 - 0,9 g/mL. Preferiblemente, la densidad es de 0,8 g/mL.

Por otra parte, la estabilidad de la formulación fue monitoreada por medio de una técnica analítica por HPLC, desarrollada internamente. Cuyos resultados se encuentran a continuación en el ejemplo 1.

La invención se ejemplifica a continuación pero de ninguna manera se limita así:

EJEMPLO 1 - TÉCNICA ANALÍTICA DE CUANTIFICACIÓN DE LA FORMULACIÓN

CONDICIÓN	DESCRIPCIÓN
Fase móvil	Acetonitrilo/Acetato de Amonio/Agua (45:35:25)
Longitud de onda (nm)	360
Columna	Hypersil Gold C-18 (250mm)
Flujo (mL/min)	0,60
Diluyente	1. Acetonitrilo; 2. Fase Móvil para estándar. Fase Móvil para la muestra
Tiempo por inyección (min)	10

Tiempo de Retención (min)	6,80 ± 10%
Volumen de inyección (uL)	10
Concentración del estándar (mg/mL)	0,1
Concentración de la muestra (mg/mL)	0,1
Temperatura (°C)	25 ± 2

EJEMPLO 2 - COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA DE LEVOSIMENDAN

Componente	Cantidad (mg)
Levosimendan	12,50
Ácido fosfórico	0,85
Propilenglicol	407, 25
Etanol Absoluto csp...5mL	3651,40 mg