

CONCENTRADO QUE CONTIENE ALPROSTADIL

La invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como concentrado para la preparación de una solución para infusión, que contiene alprostadil (prostaglandina E1) según el preámbulo de la reivindicación 1.

El alprostadil (PGE1) es un principio activo descrito en la Farmacopea Europea del grupo de los análogos de la prostaglandina. Es idéntico a la prostaglandina E1 endógena. Sus efectos fisiológicos principales consisten en una vasodilatación y en una inhibición de la agregación de trombocitos. De este perfil de acción se derivan como las indicaciones más importantes el tratamiento de disfunción eréctil, el tratamiento de enfermedades arteriales oclusivas periféricas y el tratamiento a corto plazo de determinados defectos cardíacos en recién nacidos. Como formas de administración farmacéutica están disponibles principalmente formas farmacéuticas parenterales, para el tratamiento de disfunción eréctil también tópicas.

El alprostadil es un principio activo extraordinariamente inestable químicamente. Como reacción de descomposición más importante, el comentario de la Farmacopea Europea menciona la escisión de agua dando la prostaglandina A₁ (PGA1). Este producto de descomposición se denomina en la monografía de la Farmacopea Europea Impureza A. Puede reaccionar a continuación en una reacción de isomerización dando la prostaglandina B₁, que en la monografía de la Farmacopea Europea se denomina Impureza B. En conjunto, la Farmacopea Europea menciona once impurezas con su estructura molecular

respectiva. Generalmente, la estabilidad del alprostadil en disolventes no acuosos, especialmente en alcoholes o en disolventes lipófilos, es mejor que en agua pura. Según el comentario de la Farmacopea Europea, la reacción inicial de descomposición, concretamente la escisión de agua dando PGA₁, tiene lugar con especial facilidad bajo condiciones ácidas o básicas. En soluciones acuosas o que contienen agua, incluso también a valores de pH relativamente neutros, la estabilidad puede empeorarse por los componentes tamponadores utilizados o por aditivos de isotonización. Así, la estabilidad de una solución de alprostadil en agua pura es mejor que la en una solución de alprostadil en solución fisiológica al 0,9 % de NaCl y claramente mejor que la de alprostadil en un tampón fosfato de la misma tonicidad y el mismo valor de pH. Ya que la función carboxilo del propio alprostadil tiene una influencia negativa sobre la estabilidad de la sustancia, la reacción de descomposición transcurre al menos parcialmente de forma autocatalítica.

Debido a la inestabilidad del principio activo, especialmente debido a su tendencia a la descomposición autocatalítica, y porque, debido a la sensibilidad a las sustancias tamponadoras habituales, no es posible ajustar el valor de pH mediante un tampón a un valor óptimo para la estabilidad, no es posible preparar preparaciones parenterales listas para uso que presenten una estabilidad durante el almacenamiento suficiente para la comercialización. Por tanto, el alprostadil para administración parenteral se ofrece exclusivamente en forma de concentrados que se diluyen o reconstituyen poco antes de la administración mediante dilución en una solución estéril

adecuada (por ejemplo, solución salina fisiológica) dando solución para infusión lista para uso. A su vez, debido a la inestabilidad en medio acuoso, pero también porque el alprostadil no es suficientemente soluble en agua para la
5 preparación de un concentrado, como concentrados se usan esencialmente o liofilizados o soluciones no acuosas.

Los liofilizados son concentrados pulverulentos sólidos que se preparan mediante liofilización del principio activo
10 junto con coadyuvantes estabilizantes. El proceso de preparación es laborioso y caro; el liofilizado se envasa o bien en viales o bien de forma fácil de usar en jeringas precargadas de doble cámara o cartuchos de doble cámara y puede almacenarse a temperatura ambiente. Como coadyuvante
15 estabilizante se usa principalmente alfa-ciclodextrina (Alfadex). Son nombres comerciales de aquellos productos, por ejemplo, Caverject® (Pfizer, Pharmacia), Prostavasin® (UCB Pharma) o Viridal® (UCB Pharma). El documento CN 102688203 describe un liofilizado que contiene alprostadil en el que
20 para la estabilización se usa una mezcla de dextrano e hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

Como soluciones no acuosas se usan esencialmente soluciones del principio activo en etanol absoluto. Estos
25 concentrados etanólicos deben almacenarse continuamente a temperaturas bajas de 2 a 8 °C. El mantenimiento de la cadena del frío y la detección de su cumplimiento representan para el fabricante y el usuario de los productos un gasto considerable y causan altos costes. A pesar de esto, el
30 periodo de uso de las preparaciones normalmente asciende a solo 18 meses. Son nombres comerciales de estos productos,

por ejemplo, Pridax® (Gebro, Pharmore), Alprestil® (Gebro), Minipro® (Pfizer, Pharmacia) o Alprostadil "PINT"® (Pint Pharma).

5 En la bibliografía también se han descrito preparaciones y concentrados aceitosos y liposómicos. Los últimos también se comercializan en Japón, por ejemplo, con los nombres de marca Liple® (Tanabe) y Palux® (Taisho).

10 La estabilidad de las preparaciones semisólidas está limitada a pocos meses incluso bajo condiciones favorables, lo que limita fuertemente la utilización práctica de aquellos productos, especialmente en la indicación de disfunción eréctil. Como preparaciones tópicas se describen lipogeles
15 puros que contienen aceites naturales, ácidos grasos, alcoholes grasos o lípidos sintéticos como, por ejemplo, miristato de isopropilo, y que pueden espesarse adicionalmente con espesantes como, por ejemplo, poloxámeros. Se describen lipogeles de este tipo, por ejemplo, en el
20 documento KR 20010011625 y en el documento JP 0383925.

 Se ofrecen formas de administración adicionales, por ejemplo, bastoncillos sólidos para administración en la uretra, por ejemplo, con el nombre de marca Muse® de la
25 empresa Abbott.

 La solución del principio activo en etanol absoluto (por ejemplo, concentrado Pridax® 20 µg/ml para la preparación de una solución para infusión) representa el estado de la
30 técnica más cercano de la presente invención. La ventaja principal de la solución etanólica consiste en que no

contiene ningún coadyuvante, especialmente ninguna alfa-ciclodextrina, contra el que haya dudas toxicológicas.

Otra ventaja de la solución etanólica es que es fácil de
5 procesar en una solución lista para uso como un liofilizado.
El liofilizado debe reconstituirse inicialmente en una
primera etapa en el vial con un disolvente adecuado; a
continuación, esta solución debe añadirse en una segunda
etapa a la solución para infusión. Por el contrario, la
10 ampolla puede añadirse directamente en una etapa dando una
solución para infusión. Esta simplificación de la
manipulación también reduce el riesgo de errores en la
manipulación y el riesgo de introducir gérmenes.

15 Otra ventaja de la solución etanólica es la composición
muy sencilla de la formulación, constituida preferible y
exclusivamente por el principio activo y el disolvente. Hace
posible una preparación mucho más sencilla y más económica en
comparación con un liofilizado.

20

Otra ventaja es que la composición sencilla de la
formulación facilita esencialmente la analítica de la
preparación. Debido a la dosificación más baja del principio
activo, en el marco de los controles de calidad deben
25 cuantificarse impurezas hasta en un intervalo de
concentración de 10 ng/ml. A concentraciones tan bajas, es
una gran ventaja cuando la preparación puede analizarse
directamente sin reacondicionamiento y sin separación de los
coadyuvantes.

30

La desventaja principal de la solución puramente

etanólica consiste en su baja estabilidad química con las siguientes consecuencias desventajosas:

- Debe contarse con altas concentraciones de productos de descomposición en el producto acabado (por ejemplo, 6 % de PGA1)
- La duración de los productos acabados está limitada (por ejemplo, 18 meses)
- El almacenamiento de los productos acabados debe realizarse refrigerado, debe mantenerse una cadena del frío permanente (2-8 °C)
- La vida útil a temperatura ambiente, que es inevitable en el transcurso del proceso de preparación, debe limitarse a pocas horas.

15

Otra desventaja de la solución etanólica consiste en que el etanol usado como disolvente debe infundirse directamente en el torrente sanguíneo a los pacientes durante la administración del fármaco. Aunque la cantidad de etanol usada es tan baja que normalmente se ajusta a un nivel de alcohol en sangre que es inferior al 0,2 %, la administración sistémica de alcohol es en sí misma no deseada. Existen dudas, por ejemplo, con respecto a determinados grupos de pacientes como, por ejemplo, alcohólicos o personas con baja actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa. Además, debido al alcohol puede producirse una irritación local de los endotelios vasculares en la zona del sitio de inyección. Esto se aplica análogamente también para otros disolventes no acuosos u orgánicos; también aquí es ventajoso limitar la cantidad introducida.

30

Otra desventaja, por ejemplo, de una solución alcohólica consiste en que su envasado en ampollas es muy laborioso y costoso. Las ampollas se cierran después de envasarse mediante una llama de gas abierta que suelda la cabeza de la ampolla. Si en la ampolla se encuentra, por ejemplo, etanol, la cámara de gas en la ampolla contiene por encima del líquido grandes cantidades de etanol gaseoso debido a la alta presión de vapor del etanol. En contacto con la llama de gas, el vapor de etanol puede o bien inflamarse como llamarada o bien arder lentamente, elevando la combustión la temperatura del vidrio en el sitio de soldadura. Ambos conducen a ampollas no cerradas o no debidamente cerradas. Por tanto, las ampollas con la solución etanólica de alprostadil solo pueden cerrarse cuando la solución que va a envasarse se enfríe a una temperatura inferior a -20°C y así se reduzca la presión de vapor del etanol. A pesar de esto, el desecho en el envasado (hasta el 10 %) es claramente mayor que en el envasado de una solución acuosa normal ($< 3\%$).

Es, por tanto, objetivo de la presente invención lograr una composición líquida de alprostadil del tipo mencionado al principio que, especialmente además de las ventajas anteriores y evitando las desventajas de la solución etanólica, reduzca la carga fisiológica durante la administración, pueda producirse de forma sencilla y rentable y sobre todo pueda envasarse más fácilmente en las ampollas, pero que además sea de administración sencilla, que sea fácil de analizar y que presente al mismo tiempo una estabilidad mejorada y una caducidad más larga y contenga una concentración más baja de productos de descomposición, y requiera una pauta de refrigeración menos estricta durante la

preparación, durante el transporte y durante el almacenamiento.

Este objetivo se alcanza mediante los rasgos
5 caracterizadores de la reivindicación 1. A este respecto, según la invención se prevé que la proporción de agua total en la mezcla de disolventes se encuentre en el intervalo del 8 al 85 % en peso de H₂O, referido a la cantidad total de la mezcla de disolventes, y que esté contenido al menos un ácido
10 o una sustancia que actúa de ácido o de donante de protones como estabilizador para el principio activo.

Debido a la inestabilidad del alprostadil en solución acuosa conocida de la práctica y de la bibliografía, el
15 experto hubiera esperado que se condujera a un empeoramiento de la estabilidad cuando en una solución de alprostadil etanólica el etanol se sustituyera sucesivamente por agua. Este empeoramiento debería ser incluso más marcado cuanto mayor fuera la proporción de agua.

20

Sorprendentemente, no obstante, se encontró que la composición que contiene agua según la invención, en comparación con el estado de la técnica (concentrado Pridax®
20 µg/ml para la preparación de una solución para infusión),
25 así pues, con la solución alcohólica libre de agua y libre de ácido, y también en comparación con una solución libre de ácido con el mismo contenido de agua, presenta una estabilidad esencialmente mejor durante el almacenamiento. Es especialmente en presencia del componente ácido que se
30 ralentiza claramente la formación del producto de descomposición principal PGA1. Este efecto de estabilización

es tan marcado que la preparación según la invención es adecuada para alcanzar todos los objetivos de la invención. El procedimiento analítico para la preparación no se complica mediante la adición de agua y del componente ácido.

5

Se sabe de la bibliografía (Vieillard et al., Pharmaceut Anal Acta 2013, 4:4, 4.00-1488 Alprostadil Kommentar zur Ph. Eur. 4.00) que el principio activo alprostadil es muy sensible a bases, ácidos y oxidantes, acelerando especialmente las bases y los ácidos la escisión de agua dando el producto de descomposición principal PGA1. Debido a la baja dosificación de alprostadil en la solución de concentrado de 20 µg/ml a 500 µg/ml, así ya debe contarse con que pequeñas cantidades de las impurezas anteriormente mencionadas conducirán a un empeoramiento de la estabilidad. Debido a su procedencia ubicua, no es posible una evitación rigurosa de estas impurezas con el estado de la técnica actual solo mediante el control del proceso o de la pureza de los envases y disolventes, o aquellas tecnologías elevarían los costes de preparación hasta tal punto que el producto ya no podría ofrecerse a su precio habitual en el mercado.

En contra de la opinión defendida en la bibliografía técnica, ahora se encontró de forma completamente sorprendente que cantidades muy bajas de ácidos orgánicos o inorgánicos en soluciones acuosas/alcohólicas no conducen al empeoramiento de la estabilidad que cabría esperar, sino por el contrario a una mejora esencial. Por cantidades muy bajas de ácidos orgánicos o inorgánicos debe entenderse en el sentido de la invención cantidades que conducen a una concentración de ácido de 500 µg/ml o menor. Ya que según el

estado del conocimiento anterior mediante la adición de agua habría cabido esperar incluso un empeoramiento de la estabilidad, este efecto de estabilización era completamente inesperado.

5

La mejora de la estabilidad mediante la adición de un ácido orgánico pudo observarse tanto para la solución de alprostadil anhidro, pero también sorprendentemente para la alcohólica que contiene agua según la invención. La cantidad
10 de ácido necesaria para la estabilización es independiente de la presencia o de la cantidad de agua presente. En presencia del componente ácido, aunque la presencia de cantidades de agua crecientes conduce a un empeoramiento creciente de la estabilidad hasta una cantidad de agua de aproximadamente el
15 85 %, la mejora de la estabilidad lograda mediante la adición de ácido está en situación de compensar el empeoramiento de la estabilidad causado por la adición de agua.

Así, por ejemplo, una solución de alprostadil que
20 contiene como disolvente una mezcla de 50 % en peso de agua y 50 % en peso de etanol y ácido málico como componente estabilizante ácido presenta una estabilidad mejor que la solución de alprostadil puramente alcohólica correspondiente y que la solución de alprostadil correspondiente que contiene
25 como disolvente una mezcla de 50 % en peso de agua y 50 % en peso de etanol. A diferencia del estado de la técnica, la solución de alprostadil puramente alcohólica ofrece además las ventajas en la administración de reducir a la mitad la carga fisiológica con etanol y en el envasado en ampollas de
30 requerir solamente un enfriamiento de la solución a 0 °C en lugar de a -20 °C.

La siguiente tabla y gráfica representan la estabilidad de una solución de 20 µg/ml de alprostadil en función del contenido de agua de una mezcla de agua/etanol para una formulación sin ácido málico y con 20 µg/ml de ácido málico.

5

Tabla 1:

Contenido residual de alprostadil (% del valor inicial) y concentración (% del principio activo) de Impureza A después de un almacenamiento de 6 semanas a 25 °C para una formulación libre de ácido y formulaciones con 2025 µg/ml de ácido málico

10

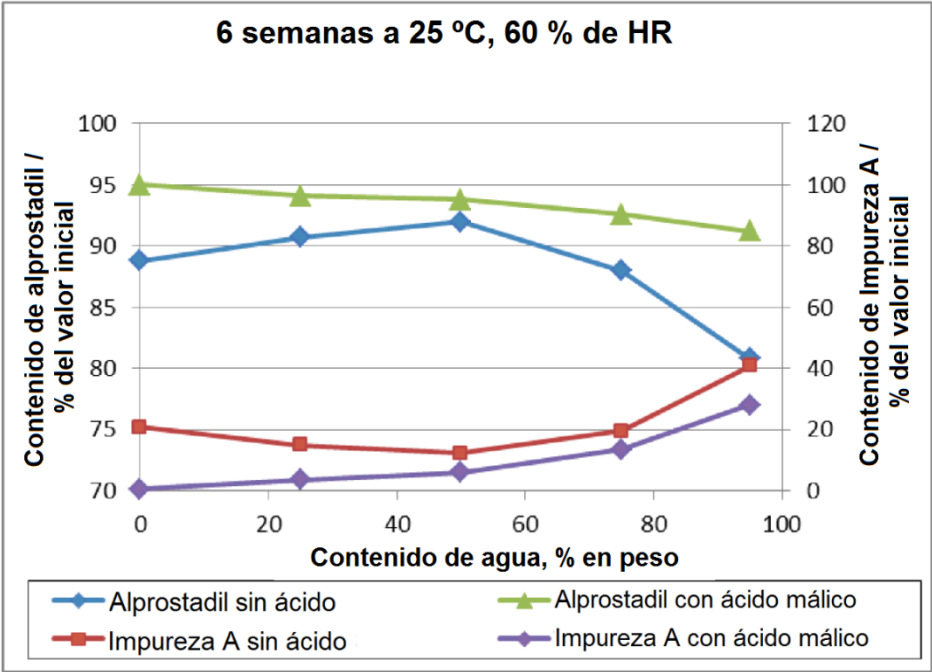
Contenido de agua	Sin adición de ácido		Con adición de 20 µg de ácido málico	
	PGE1	VUA	PGE1	VUA
0 %	88,8*	20,9*	100,0	0,6
25 %	90,7	15,0	96,5	3,7
50 %	92,0	12,4	95,1*	6,1*
75 %	88,0	19,7	90,4	13,5
95 %	80,8	40,9	84,9	28,2

15

La comparación de los valores caracterizados por * en la tabla muestra la superioridad de una solución etanólica al 50 % con ácido málico en comparación con el estado de la técnica, una solución puramente etanólica sin ácido málico.

20

Gráfica 1:



Correspondientemente al estado de la técnica, la concentración del principio activo en soluciones de alprostadil etanólicas se especifica en la unidad de $\mu\text{g/ml}$.

5 En analogía con esto, en esta invención la concentración de ácido también se especifica en la unidad $\mu\text{g/ml}$. En cualquier momento puede realizarse una conversión a la unidad $\mu\text{g/g}$ dividiendo entre la densidad del disolvente. En el caso de la

10 estabilización a partir de la regresión exponencial de los datos de estabilidad generados, la cantidad de ácido resulta en la unidad μM , correspondientemente $\mu\text{mol/l}$. Con ayuda del peso molecular del ácido respectivo, este dato de concentración también puede convertirse en cualquier momento

15 en la unidad $\mu\text{g/ml}$.

En formulaciones ventajosas se utilizan concentraciones de ácido bajas de $0,05\text{--}500\ \mu\text{g/ml}$, preferiblemente $0,1\text{--}100\ \mu\text{g/ml}$, especialmente $5\text{--}50\ \mu\text{g/ml}$.

20

El término "disolvente orgánico farmacéuticamente

aceptable" comprende disolventes orgánicos miscibles con agua en los intervalos de concentración usados, fisiológicamente tolerables para los seres humanos y en lo referente a su calidad farmacéuticamente aceptables. Por el término

5 "disolvente orgánico" también se incluyen a este respecto aquellos disolventes orgánicos que contienen agua como impureza debido a su higroscopicidad, por ejemplo, etanol absoluto, o que contienen inherentemente una cierta proporción de agua, por ejemplo, el etanol al 96 % (v/v)
10 azeotrópico frecuentemente usado.

En el caso de los datos de la proporción de agua total o del contenido de agua en % en peso, siempre se trata presentemente del contenido de agua efectivo, así pues, de la
15 proporción de agua real en la mezcla de disolventes. En todo caso, en el sentido anterior, a este respecto debe considerarse agua inherentemente ya contenida en el disolvente orgánico y está comprendida por los datos en % en peso.

20

De manera ventajosa, la proporción de agua total se encuentra en la mezcla de disolventes en el intervalo del 10 al 80 % en peso de H₂O, preferiblemente del 20 al 60 % en peso de H₂O, especialmente del 45 al 55 % en peso de H₂O,
25 referido a la cantidad total de la mezcla de disolventes. En una forma de realización especialmente preferida de la invención, para la estabilización de una solución de 20 µg/ml de alprostadil en una mezcla de disolventes que contiene aproximadamente 50 % en peso de agua y aproximadamente 50 %
30 en peso de etanol se prevé una adición de ácido de también 20 µg/ml.

En este contexto, es ventajoso prever que el disolvente orgánico, especialmente cada uno, es completamente miscible con agua en los intervalos de concentración usados o que la mezcla de disolventes de al menos un disolvente orgánico y agua es una solución monofásica verdadera en los intervalos de concentración usados.

Existe una composición ventajosa, pero sobre todo especialmente sencilla, cuando la composición está constituida definitiva y exclusivamente por alprostadil como principio activo, disuelto en una mezcla de disolventes de al menos un disolvente orgánico, especialmente etanol, y agua, así como por ácido, encontrándose la proporción de agua total en la mezcla de disolventes en el intervalo del 8 al 85 % en peso de H₂O, referido a la cantidad total de la mezcla de disolventes, y sobre todo cuando no comprende otros constituyentes, excipientes o aditivos, especialmente cuando está libre de constituyentes, excipientes o aditivos adicionales, especialmente libre de sales, aditivos de isotonización y/o ciclodextrinas.

Está presente un concentrado ventajoso cuando el alprostadil está contenido a una concentración de 1-1000 µg/ml, preferiblemente 5-750 µg/ml, especialmente 20-500 µg/ml.

De manera ventajosa, como disolvente orgánico puede utilizarse propilenglicol, 1,3-butanodiol, acetato de etilo, isosorbida de dimetilo, etanol al 96 % PhEur (95,1-96,9 % (v/v) correspondiente a 92,6-95,2 % en peso) o etanol anhidro PhEur (mín. 99,5 % (v/v) correspondiente a un mín. de 99,2 %

en peso) o etanol absoluto, si es aplicable respectivamente según las definiciones y requisitos de la Farmacopea Europea. Todos estos disolventes pueden usarse en preparaciones parenterales debido a su perfil toxicológico y el principio activo alprostadil es soluble en ellas en concentración suficiente. También pueden utilizarse ventajosamente mezclas de estos disolventes. Además, al disolvente también pueden añadirse solubilizantes como polietilenglicol o polisorbato.

10

Para la determinación analítica del ácido artificialmente añadido puede recurrirse a procedimientos analíticos correspondientes al estado de la técnica como, por ejemplo, HPLC, CG, valoración o procedimientos espectroscópicos. No es posible directamente una detección de la adición de ácido mediante una medición del valor de pH en las formulaciones según la invención debido a la proporción de un disolvente orgánico. Sin embargo, en una prueba simplificada, la adición de ácido puede realizarse mediante la dilución del fármaco en relación de 1:25 con una solución al 0,9 % de NaCl y posterior medición del valor de pH de ambas soluciones. Una reducción del valor de pH de al menos 0,2 unidades en comparación con el valor inicial de la solución al 0,9 % de NaCl usada indica la adición de ácido a la formulación.

25

Por 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 están en situación de emitir protones o de hacer de donantes de protones. Para actuar contra el alprostadil como donante de protones, un ácido debe presentar un valor de pKs que sea más

30

bajo que 4,85, el valor de pks del alprostadil. Aquí puede tratarse tanto de sustancias inorgánicas como también de sustancias orgánicas. Los ácidos pueden ser tanto monobásicos, como también polibásicos. Ácidos ventajosamente
5 adecuados en el sentido de la invención son aquellos ácidos orgánicos e inorgánicos que, debido a su perfil toxicológico, pueden utilizarse en fármacos parenterales y que se disuelven completamente y de forma clara a las concentraciones según la invención en los disolventes usados, también a temperaturas
10 bajas. Son ejemplos de aquellos ácidos ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido tartárico o acetilcisteína.

Los ácidos hidroxicarboxílicos orgánicos polibásicos han
15 demostrado ser especialmente adecuados en el sentido de la invención como ácidos carboxílicos orgánicos, especialmente debido a su amplio óptimo de estabilización. Por tanto, preferiblemente se utilizan ácidos como, por ejemplo, ácido cítrico, ácido málico o ácido tartárico, se prefiere
20 especialmente el uso de ácido DL-málico.

No obstante, también pueden usarse ácidos inorgánicos, especialmente seleccionados del grupo de ácido clorhídrico o ácido fosfórico.

25

Los experimentos de estabilidad han dado como resultado que puede alcanzarse una mejora de la estabilidad esencialmente con todos aquellos ácidos que cumplen las condiciones aquí especificadas. Siempre se reconoce una
30 estabilización tanto porque el contenido de alprostadil disminuye más lentamente durante un almacenamiento de prueba,

como también porque el contenido de impurezas, especialmente de la Impureza A, aumenta más lentamente. La concentración a la que aparece una mejora de la estabilidad máxima, así como la dimensión de la mejora de la estabilidad, dependen, no obstante, del contenido de agua, significativamente del tipo de ácido usado, especialmente de su valor de pK_{s1} , recorriendo la acción estabilizante en todos los casos un óptimo de concentración.

10 No pudo observarse mejora de la estabilidad durante la adición de sistemas tamponadores ácidos. Mientras que, por ejemplo, la adición de 50 $\mu\text{g/ml}$ de ácido acético en comparación con una solución de alprostadil puramente etanólica condujo a una mejora de la estabilidad, la
15 estabilidad empeoró mediante la adición de mezclas tamponadoras constituidas por 50 $\mu\text{g/ml}$ de ácido acético y 50 $\mu\text{g/ml}$ de acetato de sodio o 25 $\mu\text{g/ml}$ de ácido acético y 25 $\mu\text{g/ml}$ de acetato de sodio. Esto se corresponde con la indicación del comentario a la Farmacopea Europea sobre el
20 empeoramiento de la estabilidad mediante la adición de tampón fosfato.

Durante la adición de ácido puro se ha mostrado que el intervalo de concentración de la acción de estabilización
25 óptima, tanto en formulaciones que contienen agua como también en anhidras, se encuentra tanto más reducido o más bajo como también es más apretado o más estrecho cuanto más fuerte sea el ácido. La siguiente Tabla 2 explica esta relación para una solución de alprostadil en etanol anhidro a
30 una concentración de 20 $\mu\text{g/ml}$:

Tabla 2: Ácidos adecuados para la estabilización de una solución de 20 µg/ml de alprostadil en etanol anhidro y concentraciones de ácido adecuadas para ello

Ácido	Valor de pks1	Intervalo de concentración de la acción de estabilización en µg/ml	Intervalo de concentración de la acción de estabilización óptima en µg/ml
Ácido clorhídrico	- 7	0,1-0,8	0,3-0,7
Ácido fosfórico	+ 2,16	0,5-15	1-10
Ácido tartárico	+ 2,98	2-150	5-50
Ácido DL- málico	+ 3,46	5-200	10-100
Acetilcisteína	+ 3,82	5-350	10-100
Ácido acético	+ 4,75	20-500	50-250

5

Por tanto, la Tabla 2 contiene concentraciones ventajosas de ácidos que pueden utilizarse ventajosamente a las que experimentalmente han resultado las mejores estabilizaciones para alprostadil.

10

A partir de los experimentos comparativos puede deducirse a continuación que pueden alcanzarse efectos de estabilización ventajosos cuando el ácido presenta un valor de pKs1 < 4,85, especialmente en el intervalo de 2 a 4,8.

En este contexto, ha demostrado ser ventajoso cuando el ácido presenta un valor de pK_{s1} mayor o igual a 0 a menor de 4,85 y está contenido a una concentración mayor o igual a $c_{\min} = 1,45 * e$ elevado a $(1,02 * pK_{s1}) \mu M (= \mu mol/l)$ y menor o igual a $c_{\max} = 11,75 * e$ elevado a $(1,35 * pK_{s1}) \mu M (= \mu mol/l)$ o cuando el ácido presenta un valor de pK_{s1} menor de 0 y está contenido a una concentración mayor o igual a $c_{\min} = 1,0 \mu M (= \mu mol/l)$ y menor o igual a $c_{\max} = 15 \mu M (= \mu mol/l)$.

10

A este respecto, ha demostrado ser especialmente ventajoso para la estabilización de alprostadil además cuando el ácido inorgánico u orgánico presenta un valor de pK_{s1} mayor o igual a 2 a menor o igual a 4,8 y está contenido a una concentración de 0,5 a 500 $\mu g/ml$, especialmente de 1 a 250 $\mu g/ml$.

20

25

30

El envasado del concentrado según la invención se realiza en envases primarios adecuados. Como envases primarios se entiende en este contexto envases que están en contacto directo con el fármaco. Deben cumplir, por una parte, los requisitos de las farmacopeas pertinentes y deben además seleccionarse de tal forma que emitan las menores cantidades de sustancias perjudiciales posibles para la estabilidad del contenido como, por ejemplo, impurezas básicas. El experto conoce materiales adecuados de los que están constituidos los envases primarios que pueden utilizarse para fármacos parenterales sensibles. Son concebibles, por ejemplo, pero no exclusivamente, vidrio tubular o vidrio moldeado por soplado de la clase hidrolítica I o de la clase hidrolítica II, con temple interno. Igualmente son aplicables, por ejemplo, pero

no exclusivamente, plásticos como COP, COC, PP, PE, HDPE, teflón, PA.

Son recipientes primarios preferidos ampollas de vidrio o
5 frascos perforables (viales), constituidos por vidrio tubular de la clase hidrolítica I. Como material de cierre primario para los frascos perforables se consideran tapones de caucho de bromobutilo o caucho de clorobutilo, preferiblemente recubiertos. Son recipientes primarios posibles adicionales,
10 por ejemplo, pero no exclusivamente, cartuchos o jeringas precargadas.

De esto resulta que existe una buena estabilización de la composición o del alprostadil envasado o contenido en una
15 combinación de kit de piezas de la composición según la invención en una ampolla de vidrio herméticamente cerrada, vial de vidrio, cartucho o jeringa precargada.

La composición farmacéutica según la invención es de
20 manera ventajosa un concentrado para la creación de una solución para infusión que va a administrarse por vía parenteral, que puede elaborarse o se elabora especialmente mediante una etapa de dilución, dando la solución para infusión lista para uso para administración parenteral.
25 Mediante la dilución, por ejemplo, con dado el caso solución acuosa isotónica, preferiblemente con solución salina fisiológica, especialmente en una relación de 1:10 a 1:500, preferiblemente 1:20 a 1:250, puede entonces obtenerse la solución para infusión parenteral lista para uso.

30

Según la invención, también se prevé correspondientemente

una solución para infusión lista para uso que pueda obtenerse mediante dilución de la composición con una solución de vehículo adecuada, especialmente con solución acuosa isotónica, preferiblemente con solución salina fisiológica, solución acuosa de glucosa o soluciones isotónicas para infusión de electrolitos, por ejemplo solución de Ringer o solución de Ringer-lactato, especialmente en una relación de 1:10 a 1:500, preferiblemente 1:20 a 1:250.

10 Como alternativa, es posible el uso de la composición como solución para inyección concentrada para administración directa.

El ácido se añade en el sentido de la invención preferiblemente al disolvente durante el proceso de preparación del fármaco preparado. Posibles variantes de realización serían añadir el ácido durante el proceso de preparación del disolvente o de otro coadyuvante o durante el proceso de preparación del principio activo alprostadil.

20

Según la invención, en otro aspecto se prevé correspondientemente un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica líquida como concentrado, como consecuencia del cual se logra el alprostadil en una mezcla de agua y un disolvente orgánico y a esta solución se añade al menos un ácido o una sustancia que actúa de ácido o de donante de protones, como se ha descrito previamente, como estabilizador para el principio activo.

30 Los datos de concentración especificados en esta solicitud, por ejemplo, para alprostadil etc., se refieren a

un tal concentrado y no a la solución para infusión diluida lista para uso.

La composición según la invención sirve en su indicación más importante para el tratamiento de enfermedades arteriales oclusivas crónicas en el estadio III y IV, especialmente en seres humanos, especialmente cuando no es posible o no es satisfactoria una terapia para el ensanchamiento de los vasos sanguíneos.

10

Es según la invención además el uso de al menos un ácido o de una sustancia que actúa de ácido o de donante de protones, como se ha descrito previamente, como estabilizador para el principio activo alprostadil o para una composición farmacéutica líquida como se ha descrito previamente, que contiene el principio activo alprostadil disuelto en agua y un disolvente orgánico.

15

Ejemplos:

20

A continuación, se representa la invención mediante algunos ejemplos de realización que deben entenderse a modo de ejemplo, pero no de limitación:

25 Ejemplo comparativo 1:

(Mezcla de laboratorio/50 % de etanol/50 % de agua/20 µg/ml de alprostadil/viales)

30

En un reactor de vidrio de 2,5 l con agitador se disponen etanol absoluto y agua, el principio activo alprostadil se añade con agitación, la solución se envasa en viales de

vidrio marrón de tipo I de 2 ml y los viales se cierran con un tapón de caucho de clorobutilo.

	Cantidad en g
Alprostadil	0,037
Etanol absoluto	850
Agua	850

5 Ejemplo 2:

(Mezcla de laboratorio/50 % de etanol/50 % de agua/20 µg/ml de alprostadil/40 µg/ml de ácido acético/viales)

10 En un reactor de vidrio de 2,5 l con agitador se disponen etanol absoluto y agua y se añade ácido acético anhidro. Después de disolverse completamente, el principio activo alprostadil se añade con agitación, la solución se envasa en viales de vidrio marrón de tipo I de 2 ml y los viales se

15 cierran con un tapón de caucho de clorobutilo.

	Cantidad en g
Alprostadil	0,037
Etanol absoluto	850
Agua	850
Ácido acético, anhidro	0,074

Ejemplo 3:

20 (Mezcla de laboratorio/75 % de etanol/25 % de agua/20

µg/ml de alprostadil/20 µg/ml de ácido málico/viales)

En un reactor de vidrio de 2,5 l con agitador se disponen etanol absoluto y agua y se añade ácido DL-málico. Después de 5 disolverse completamente, se añade con agitación el principio activo alprostadil, la solución se envasa en viales de vidrio marrón de tipo I de 2 ml y los viales se cierran con un tapón de caucho de clorobutilo.

	Cantidad en g
Alprostadil	0,040
Etanol absoluto	1275
Agua	425
Ácido DL-málico	0,040

10

Ejemplo 4:

(Mezcla de laboratorio/40 % de etanol/60 % de agua/20 µg/ml de alprostadil/20 µg/ml de ácido málico/jeringas 15 precargadas)

En un reactor de vidrio de 2,5 l con agitador se disponen etanol absoluto y agua y se añade ácido DL-málico. Después de 20 disolverse completamente, se añade con agitación el principio activo alprostadil y la solución se carga en jeringas precargadas.

	Cantidad en g
Alprostadil	0,036
Etanol absoluto	680

Agua	1020
Ácido DL-málico	0,036

Ejemplo 5a:

(Mezcla de laboratorio/50 % de etanol/50 % de agua/20
5 µg/ml de alprostadil/20 µg/ml de ácido málico/ampollas)

En un reactor de vidrio de 2,5 l con agitador se disponen
etanol absoluto y agua y se añade ácido DL-málico. Después de
disolverse completamente, se añade con agitación el principio
10 activo alprostadil y la solución se envasa en jeringas
precargadas.

	Cantidad en g
Alprostadil	0,037
Etanol absoluto	850
Agua	850
Ácido DL-málico	0,037

Ejemplo 5b:

15 (Cantidad de producción/50 % de etanol/50 % de agua/20
µg/ml de alprostadil/20 µg/ml de ácido DL-málico/ampollas)

En un reactor de vidrio de 20 l con agitador se disponen
20 etanol absoluto enfriado y agua enfriada y se añade ácido DL-
málico. Después de disolverse completamente, se añade con
agitación el principio activo alprostadil. Después de
disolverse completamente el principio activo, la solución se

filtra a través de un filtro estéril con un ancho de poro de 0,2 µm y se envasa bajo condiciones asépticas en ampollas de vidrio marrón de tipo I de 2 ml. En las ampollas envasadas se comprueban partículas visibles y estanqueidad, se etiquetan y

5 se envasan de forma secundaria.

	Cantidad en g
Alprostadil	0,345
Etanol absoluto	7890
Agua	7890
Ácido DL-málico	0,345

Las formulaciones según los Ejemplos 4, 5a y 5b representan formas de realización especialmente preferidas de la invención.

10

Se citan ejemplos de realización adicionales en las siguientes Tablas 3 y 4, en las que respectivamente solo se especifican las adiciones al disolvente o mezcla de disolventes en la unidad µg/ml. La propia composición del disolvente o de la mezcla de disolventes se especifica en % en peso. Todos los ejemplos citados en las tablas pueden prepararse en tamaño de lote discrecional y envasarse en todo tipo de envases adecuados.

15

Tabla 3: Ejemplos de formulación para las preparaciones con una concentración de alprostadil de 20 µg/ml

Ejemplo	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Etanol absoluto		80	40	75	50	20			
Agua		20	60	25	50	80	50	50	50
Etanol al 96 %	100						50		50
Propilenglicol								50	
PGE 1	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Ácido acético								50	
HCl						0,5			
Ácido fosfórico				5					
Ácido málico					50				50
Acetilcisteína							20		

5 Tabla 4: Ejemplos de formulación para preparaciones con concentraciones de alprostadil de 10 a 1000 µg/ml

Ejemplo	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Etanol absoluto	50		50	50	40	90			
Agua	50	25	50	50	60	10	50		30

Etanol al 96 %		75					50	100	
Propilenglicol									70
PGE 1	10	10	500	500	500	1000	1000	500	500
Ácido acético									100
HCl					0,25	0,75			
Ácido fosfórico							7,5		
Ácido málico	20			20				50	
Acetilcisteína				20					

Detección de la acción estabilizante de la adición de ácido:

La detección de la acción estabilizante de la adición de ácido se realizó inicialmente en soluciones de alprostadil puramente alcohólicas mediante ensayos de estabilidad a la temperatura de almacenamiento prescrita de 4 °C y bajo condiciones de estrés a 25 °C/65 % de HR. Como envases se usaron respectivamente viales de 2 ml de vidrio tubular de la clase I hidrolítica. Esta calidad del vidrio es idéntica a la calidad del vidrio para ampollas. A continuación, se informa solo de los resultados de las pruebas a 25 °C, ya que estas pruebas ya permiten afirmaciones sobre la diferencia en la estabilidad después de tiempos de almacenamiento más cortos. A partir de los ensayos de la estabilidad durante años del

producto comercial Pridax® 20 (concentrado Pridax 20 µg/ml para la preparación de una solución para infusión) se sabe que las reacciones de descomposición en la preparación transcurren a 4 °C de forma cualitativa de la misma forma que a 25 °C, no obstante aproximadamente un factor de 10 más lentas.

En un primer experimento que constituye esta invención, como control se probó la formulación del producto comercial concentrado Pridax® 20 µg/ml para la preparación de una solución para infusión (nombre de muestra X03 130002-3), que debe considerarse el estado de la técnica más cercano, frente a una formulación de prueba que contenía 20 µg/ml de ácido acético y con, por lo demás, la misma composición (nombre de muestra X03 130002-9).

El contenido de PGE1 se mide a este respecto en la unidad (µg/ml). En todas las siguientes tablas de resultados se especifica el contenido para una mejor comparabilidad en % del valor inicial de PGE1. La concentración del producto de degradación PGA1 se mide y se especifica en porcentaje en masa (% en m/m) referido al contenido declarado de PGE1.

La siguiente Tabla 5 muestra para ambas formulaciones los contenidos de PGE1 (principio activo) y PGA1 (producto de degradación), respectivamente directamente después de la preparación (t= 0) y después de un almacenamiento durante 12 semanas a 25 °C/65 % de HR (t= 12 s). Los valores absolutos de PGE1 directamente después de la preparación ascendieron a 18,3 µg/ml para la formulación libre de ácido y a 18,4 µg/ml para la formulación que contenía ácido acético.

Tabla 5:

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

5

Formulación		t= 0	t= 12 semanas
X03 130002-3 (sin ácido)	PGE1	100 %	84,2 %
	PGA1	0,28 %	19,8 %
X03 130002-9 (con 20 µg/ml de ácido acético)	PGE1	100 %	95,6 %
	PGA1	0,13 %	5,22 %

10

La adición de 20 µg/ml de ácido acético a la solución de
alprostadil según el estado de la técnica conduce, después de
12 semanas de almacenamiento a 25 °C, a un claro efecto de
estabilización, apreciable por una reducción
significativamente más baja del contenido de PGE1 (principio
activo alprostadil) y por un aumento significativamente más
bajo del contenido de PGA1 (producto de degradación de
alprostadil).

15

En otro experimento, esta prueba se repitió a su vez con
una solución de alprostadil de concentración 20 µg/ml,
usándose como disolvente una mezcla de 50 % en peso de etanol
anhidro y 50 % en peso de agua y como ácido málico en lugar
de ácido acético.

20

La siguiente Tabla 6 muestra para estas dos formulaciones
los contenidos de PGE1 (principio activo) y PGA1 (producto de
degradación), respectivamente directamente después de la

preparación (t= 0) y después de un almacenamiento durante 6 semanas a 25 °C/65 % de HR (t= 6 s). Los valores absolutos de PGE1 directamente después de la preparación ascendieron a 20,7 µg/ml para la formulación libre de ácido y a 21,4 µg/ml para la formulación que contenía ácido acético.

Tabla 6:

Control frente a 20 µg/ml de ácido málico, almacenamiento 6 semanas a 25 °C

Formulación		t= 0	t= 6 semanas
X03 1500014-7 (50 % de agua, sin ácido)	PGE1	100 %	92,0 %
	PGA1	0,56 %	12,4 %
X03 1500014-2 (50 % de agua, con 20 µg/ml de ácido málico)	PGE1	100 %	95,1 %
	PGA1	0,26 %	6,15 %

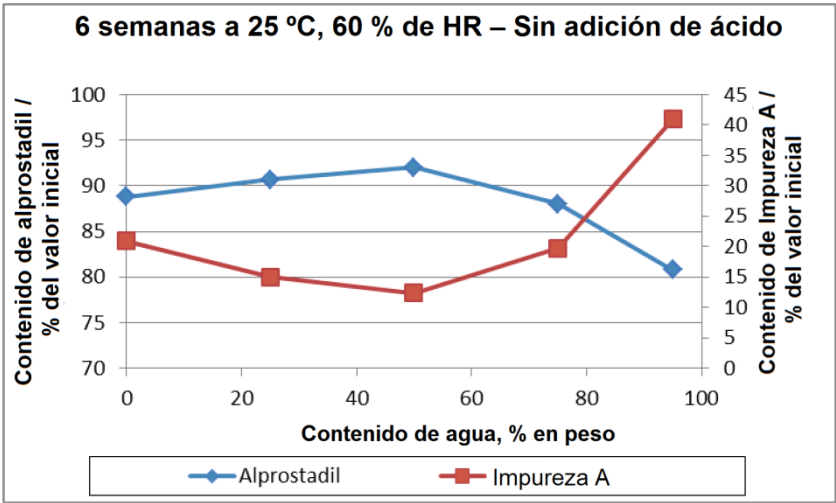
La adición de 20 µg/ml de ácido málico conduce, después de 6 semanas de almacenamiento a 25 °C, a un claro efecto de estabilización, apreciable por una reducción significativamente más baja del contenido de PGE1 (principio activo alprostadil) y por un aumento significativamente más bajo del contenido de PGA1 (producto de degradación de alprostadil). La adición de agua produce, no obstante, para ambas formulaciones un empeoramiento de la estabilidad en comparación con los valores presentados en la Tabla 5 para la formulación anhidra.

Detección de una relación de mezcla adecuada entre agua y el disolvente orgánico:

Para investigar para la preparación según la invención la influencia del agua sobre la estabilidad, se realizaron ensayos de estabilidad a 4 °C y a 25 °C en soluciones etanólicas que contenían respectivamente 20 µg/ml de alprostadil y contenidos de agua del 0-95 %.

Para la evaluación de los valores de estabilidad absolutos obtenidos, como valores de referencia se determinaron los índices de estabilidad también para las formulaciones libres de ácido con diferentes contenidos de agua. La gráfica 2 muestra para el ensayo de aquellas formulaciones libres de ácido a 25 °C que el contenido de alprostadil permanece relativamente estable hasta una adición de agua del 50 % en peso e incluso aumenta ligeramente, y solo se reduce claramente a una elevada adición de agua. El contenido de Impureza A disminuye ligeramente hasta un contenido de agua del 50 % en peso para luego aumentar claramente a mayores contenidos de agua.

Gráfica 2 (Ejemplo de referencia):

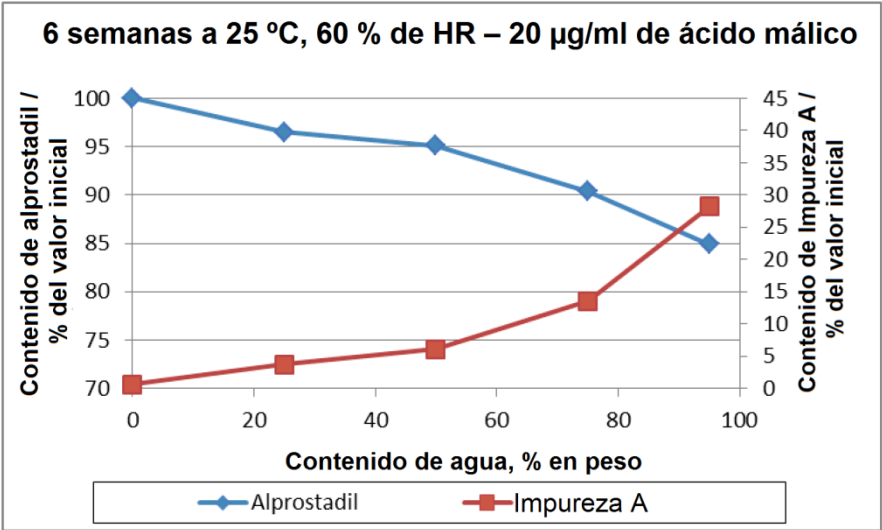


Por tanto, como mezcla de disolventes en principio posible para las formulaciones libres de ácido, se ha confirmado especialmente una mezcla de 50 % en peso de etanol y 50 % en peso de agua, ya que a esta relación de mezcla la estabilidad es óptima y superior al actual estado de la técnica sin adición de agua y ya que las ventajas médicas y técnicas de una reducción del etanol ya son significativas.

Para investigar para la preparación según la invención la influencia del agua sobre la estabilidad, se realizaron ensayos de estabilidad a 4 °C y a 25 °C en soluciones que contenían respectivamente 20 µg/ml de alprostadil, 20 µg/ml de ácido málico y contenidos de agua del 0-95 % en peso.

La gráfica 3 muestra para el ensayo a 25 °C que, aunque el contenido de alprostadil disminuye hasta una adición de agua del 50 %, permanece relativamente estable y solo disminuye claramente a una alta adición de agua. El contenido de Impureza A aumenta ligeramente con la adición creciente de agua hasta un contenido de agua del 50 % en peso, a partir de un contenido de agua de 50 % en peso aumenta muy claramente.

Gráfica 3:



Un disolvente apropiado en el sentido de la invención es, por tanto, especialmente una mezcla que contiene aproximadamente 45 % al 55 % en peso de etanol, ya que a esta relación de mezcla la estabilidad todavía es relativamente buena y superior a la del estado de la técnica actual sin adición de agua y sin adición de ácido, y ya que las ventajas médicas y técnicas de una reducción del etanol ya son significativas.

10 Detección de la influencia de la cantidad o concentración de adición de ácido:

En otro experimento, se investigó a su vez inicialmente en la formulación anhidra la influencia de la cantidad de ácido acético sobre el efecto de la estabilización encontrado. Para esto, se probó la formulación del producto comercial concentrado Pridax® 20 µg/ml para la preparación de una solución para infusión (nombre de muestra X03 130007) frente a formulaciones de prueba que contenían 5 µg/ml, 20 µg/ml y 50 µg/ml de ácido acético y con composición por lo demás igual (nombres de muestra X03 130007-1, X03 130007-2 y X03 130007-1).

La siguiente Tabla 7, así como la gráfica 4 correspondiente, muestran para estas cuatro formulaciones los contenidos de PGE1 (principio activo) y PGA1 (producto de degradación), respectivamente directamente después de la preparación (t= 0) y después de un almacenamiento durante 6 semanas a 25 °C/65 % de HR (t= 6 s). Los valores absolutos de PGE1 directamente después de la preparación ascendieron a entre 20,0 y 20,2 µg/ml.

Tabla 7:

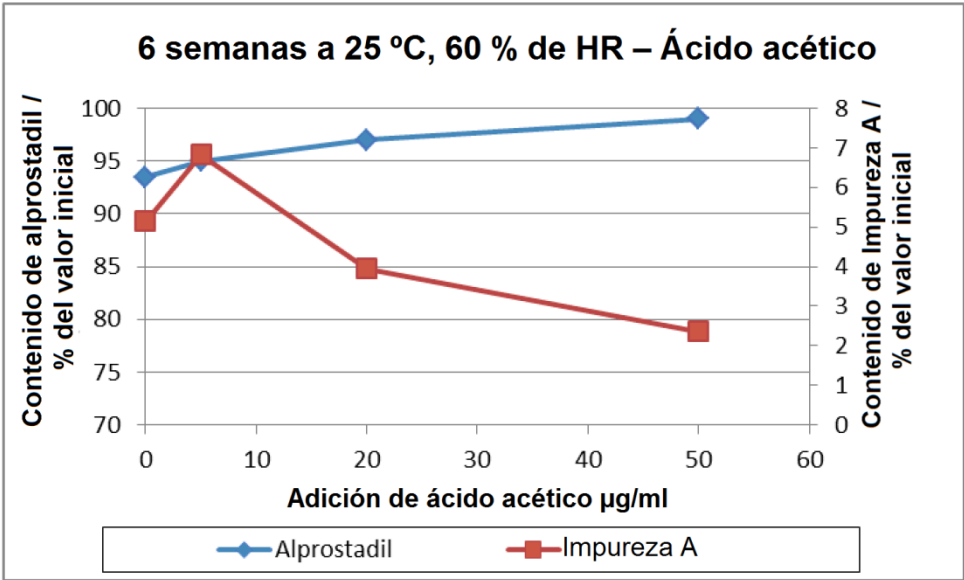
Control frente a ácido acético a distintas concentraciones, almacenamiento 6 semanas a 25 °C

5

Formulación		t= 0	t= 6 semanas
X03 130007 (sin ácido)	PGE1	100 %	93,5 %
	PGA1	0,13 %	5,15 %
X03 130007-1 (con 5 µg/ml de ácido acético)	PGE1	100 %	95,0 %
	PGA1	0,12 %	6,82 %
X03 130007-2 (con 20 µg/ml de ácido acético)	PGE1	100 %	97,0 %
	PGA1	0,10 %	3,95 %
X03 130007-3 (con 50 µg/ml de ácido acético)	PGE1	100 %	99,0 %
	PGA1	0,11 %	2,36 %

Gráfica 4:

Control frente a ácido acético a distintas concentraciones, almacenamiento 6 semanas a 25 °C



La acción estabilizante de la adición de 20 µg/ml de ácido acético a la solución de alprostadil pudo reproducirse en este experimento mediante la muestra X03 130007-2. El aumento de la cantidad de ácido acético a 50 µg/ml condujo a una mejora adicional de la estabilidad, a una concentración de solo 5 µg/ml no pudo observarse un efecto de estabilización significativo.

La cantidad óptima de ácido para la estabilización de una solución de alprostadil acuosa, en la que se usó como ácido málico en lugar de ácido acético, se determinó experimentalmente en otro experimento. Para esto, una formulación que contenía 20 µg/ml de alprostadil se mezcló en una mezcla de disolventes de 50 % en peso etanol anhidro y 50 % en peso de agua con 10, 20, 50, 100, 200, 500 y 0 µg/ml de ácido málico (nombres de muestra X03 1500014-1 a X03 1500014-7) y se probó en lo referente a su estabilidad.

La siguiente Tabla 8, así como la gráfica 5 correspondiente, muestran para estas siete formulaciones los contenidos de PGE1 (principio activo) y PGA1 (producto de degradación), respectivamente directamente después de la preparación (t= 0) y después de un almacenamiento durante 6 semanas a 25 °C/65 % de HR (t= 6 s).

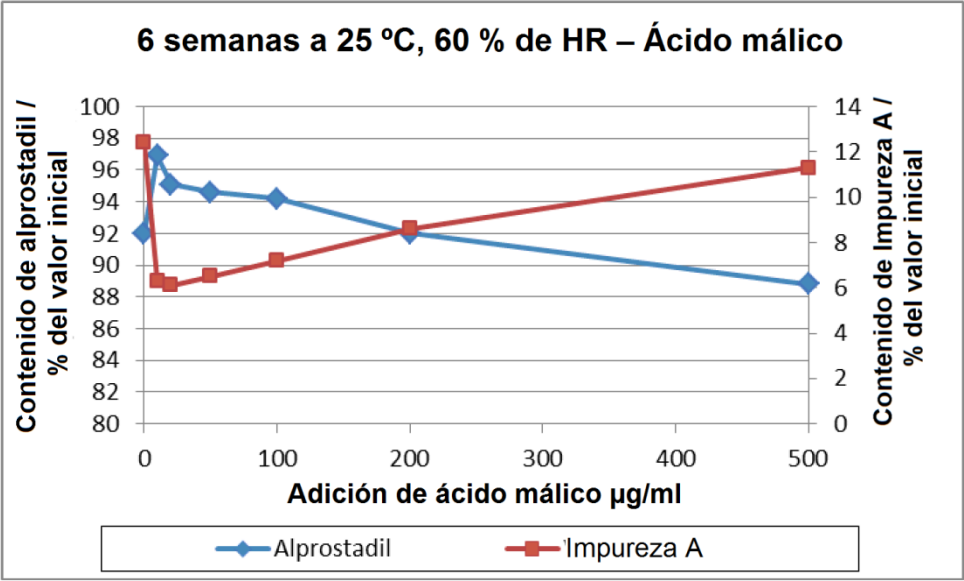
Tabla 8:

Control frente a ácido málico a distintas concentraciones, almacenamiento 6 semanas a 25 °C

Formulación		t= 0	t= 6 semanas
X03 1500014-7 (50 % de agua, sin ácido)	PGE1	100 %	92,0 %
	PGA1	0,56 %	12,4 %
X03 1500014-1 (50 % de agua, 10 µg/ml de ácido málico)	PGE1	100 %	96,9 %
	PGA1	0,26 %	6,3 %
X03 1500014-2 (50 % de agua, 20 µg/ml de ácido málico)	PGE1	100 %	95,1 %
	PGA1	0,26 %	6,1 %
X03 1500014-3 (50 % de agua, 50 µg/ml de ácido málico)	PGE1	100 %	94,6 %
	PGA1	0,28 %	6,5 %
X03 1500014-4 (50 % de agua, 100 µg/ml de ácido málico)	PGE1	100 %	94,2 %
	PGA1	0,29 %	7,2 %
X03 1500014-5 (50 % de agua, 200 µg/ml de ácido málico)	PGE1	100 %	92,0 %
	PGA1	0,30 %	8,6 %
X03 1500014-6 (50 % de agua, 500 µg/ml de ácido málico)	PGE1	100 %	88,8 %
	PGA1	0,39 %	11,3 %

Gráfica 5:

Control frente a ácido málico a distintas concentraciones, almacenamiento 6 semanas a 25 °C



Los datos muestran que el óptimo de la estabilización aparece a una adición de 10-20 ppm de ácido málico. Esta cantidad de ácido se corresponde con aproximadamente la

5 cantidad que también conduce a una estabilización óptima en la solución anhidra.

Tipo de detección del ácido:

10 La acción estabilizante de distintos ácidos a una adición constante de ácido de respectivamente 20 µg/ml se investigó comparativamente en una formulación anhidra. Para esto, se probó la formulación del producto comercial concentrado Pridax® 20 µg/ml para la preparación de una solución para

15 infusión (nombre de muestra X03 130007) frente a formulaciones de prueba que contenían respectivamente 20 µg/ml de ácido acético (nombre de muestra X03 130007-2), ácido málico (nombre de muestra X03 130007-5), ácido tartárico (nombre de muestra X03 130007-8), ácido cítrico

20 (nombre de muestra X03 130007-11), acetilcisteína (nombre de muestra X03 130007-14), ácido fosfórico (nombre de muestra X03 140006-6) y ácido clorhídrico (nombre de muestra X03 140006-3) y con composición por lo demás igual.

La siguiente Tabla 9 muestra para estas ocho formulaciones los contenidos de PGE1 (principio activo) y PGA1 (producto de degradación), respectivamente directamente después de la preparación (t= 0) y después de un 5 almacenamiento durante 6 semanas a 25 °C/65 % de HR (t= 6 s). Los valores absolutos de PGE1 directamente después de la preparación ascendieron a entre 20,0 y 20,3 µg/ml.

Tabla 9:

10

Control frente a 20 µg/ml de distintos ácidos, almacenamiento 6 semanas a 25 °C

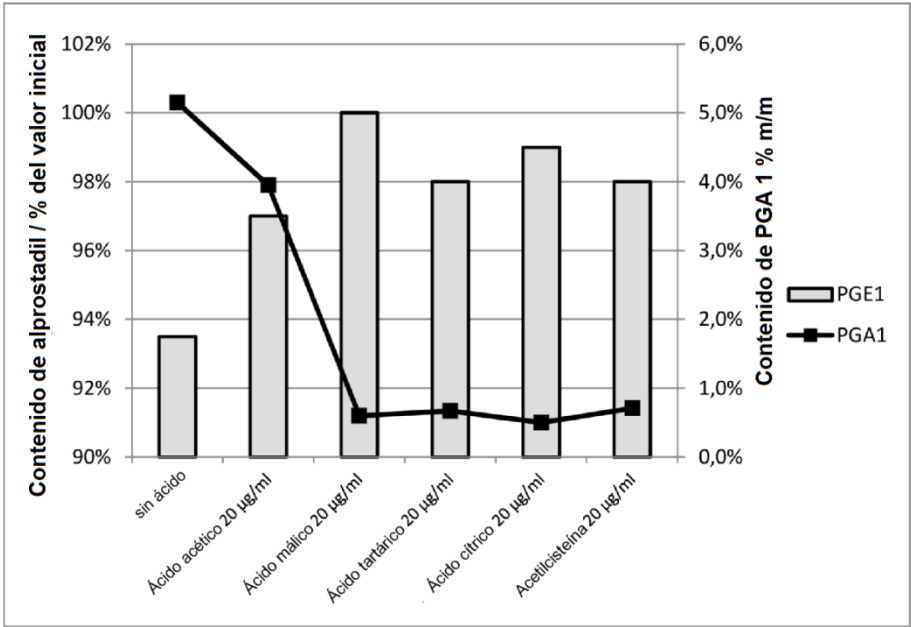
Formulación		t= 0	t= 6 semanas
X03 130007 (sin ácido)	PGE1	100 %	93,5 %
	PGA1	0,13 %	5,15 %
X03 130007-2 (con 20 µg/ml de ácido acético)	PGE1	100 %	97,0 %
	PGA1	0,10 %	3,95 %
X03 130007-5 (con 20 µg/ml de ácido málico)	PGE1	100 %	100,0 %
	PGA1	< 0,05 %	0,60 %
X03 130007-8 (con 20 µg/ml de ácido tartárico)	PGE1	100 %	98,0 %
	PGA1	0,06 %	0,67 %
X03 130007-11 (con 20 µg/ml de ácido cítrico)	PGE1	100 %	99,0 %
	PGA1	0,09 %	0,50 %
X03 130007-14 (con 20 µg/ml de	PGE1	100 %	98,0 %

acetilcisteína)	PGA1	< 0,05 %	0,71 %
X03 140006-6	PGE1	100 %	92,0 %
(con 20 µg/ml de ácido fosfórico)	PGA1	0,06 %	13,56 %
X03 140006-3	PGE1	100 %	0 %
(con 20 µg/ml de ácido clorhídrico)	PGA1	< 0,05 %	< 0,05

La gráfica 5 correspondiente muestra para las cinco formulaciones en las que se observó una acción estabilizante, y para la formulación libre de ácido, los contenidos de PGE1 (principio activo) y PGA1 (producto de degradación) después de un almacenamiento durante 6 semanas a 25 °C/65 % de HR. No se representan los valores de las formulaciones con ácido clorhídrico y ácido fosfórico, ya que aquí no se observó estabilización. La adición de 20 µg/ml de ácido clorhídrico conduce a una descomposición total de alprostadil y a su producto de degradación PGA1, la adición de 20 µg/ml de ácido fosfórico a un empeoramiento de la estabilidad en comparación con la formulación libre de ácido. En ambos casos, con 20 µg/ml se supera la concentración óptima para la estabilización. Para ácido acético, la concentración óptima empieza algo más alta, a partir de aproximadamente 50 µg/ml.

Gráfica 5:

Control frente a 20 µg/ml de distintos ácidos, almacenamiento 6 semanas a 25 °C



El experimento muestra que el efecto estabilizante de la adición de ácido depende, en su dimensión, del tipo de ácido usado. El ácido acético inicialmente usado tiene un efecto de estabilización más bajo que los ácidos orgánicos polivalentes y la acetilcisteína. Para el mecanismo de funcionamiento del efecto de estabilización significa que no solo se trata de una optimización inespecífica de la concentración de ácido, sino que sorprendentemente puede observarse un mecanismo de estabilización específico de ácido.

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

Como para el ácido fosfórico y el ácido clorhídrico a una concentración de 20 µg/ml no se ha producido efecto estabilizante, en experimentos adicionales se probó si un efecto tal era detectable para estos ácidos a concentraciones más bajas.

Para esto, el ácido fosfórico se probó adicionalmente a una concentración de 5 µg/ml tanto en una formulación anhidra

como también en una que contenía agua. La siguiente Tabla 10 muestra, mediante comparación con la formulación libre de ácido y una formulación con una adición de 20 µg/ml, que a la concentración de 5 µg/ml aparece un efecto de estabilización de la misma forma para la formulación anhidra y la que contiene agua.

Tabla 10:

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

Formulación		t= 0	t= 6 semanas
X03 130007 (anhidro, sin ácido)	PGE1	100 %	93,5 %
	PGA1	0,13 %	5,15 %
X03 140006-5 (anhidro, con 5 µg/ml de ácido fosfórico)	PGE1	100 %	98,5 %
	PGA1	0,08 %	1,96 %
X03 1500016-02 (25 % de agua, con 5 µg/ml de ácido fosfórico)	PGE1	100 %	96,0 %
	PGA1	0,24 %	5,0 %
X03 140006-6 (anhidro, con 20 µg/ml de ácido fosfórico)	PGE1	100 %	92,0 %
	PGA1	0,06 %	13,56 %

Se probó además el ácido clorhídrico adicionalmente en el intervalo de concentración de 0,05 µg/ml a 2 µg/ml. También en el caso del ácido clorhídrico, se observó un efecto estabilizante en un intervalo de concentración de 0,1-0,8 µg/ml, el óptimo de la estabilización se observó para la

formulación anhidra a aproximadamente 0,5 µg/ml, ya a una adición de 2 µg/ml era la estabilidad significativamente peor que sin adición de ácido.

5 Detección de la cantidad o concentración de ácido málico:

Ya que el ácido málico demostró ser especialmente apto en la comparación de los diferentes ácidos y ya que el ácido málico es muy adecuado debido a su perfil toxicológico para el uso en preparaciones parenterales, en otro experimento se investigó la influencia de la cantidad o de la concentración de ácido málico sobre el efecto de estabilización encontrado. Para esto, análogamente al experimento descrito arriba con ácido acético, se probó la formulación del producto comercial concentrado Pridax® 20 µg/ml para la preparación de una solución para infusión (nombre de muestra X03 130007) frente a formulaciones de prueba que contenían 5 µg/ml, 20 µg/ml y 50 µg/ml de ácido DL-málico y con composición por lo demás igual (nombres de muestra X03 130007-4, X03 130007-5 y X03 130006-1).

La siguiente Tabla 11, así como la gráfica 6 correspondiente, muestran para estas cuatro formulaciones los contenidos de PGE1 (principio activo) y PGA1 (producto de degradación), respectivamente directamente después de la preparación (t= 0) y después de un almacenamiento durante 6 semanas a 25 °C/65 % de HR (t= 6 sem). Los valores absolutos de PGE1 directamente después de la preparación ascendieron a entre 20,0 y 20,1 µg/ml.

30

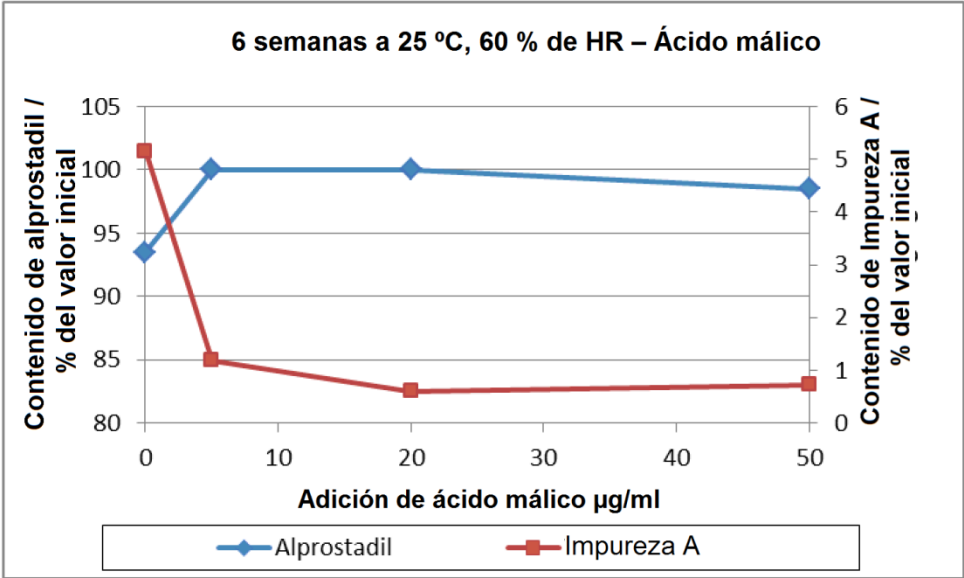
Tabla 11:

Control frente a ácido málico a distintas concentraciones, almacenamiento 6 semanas a 25 °C

Formulación		t= 0	t= 6 semanas
X03 130007 (sin ácido)	PGE1	100 %	93,5 %
	PGA1	0,13 %	5,15 %
X03 130007-4 (con 5 µg/ml de ácido DL-málico)	PGE1	100 %	100,0 %
	PGA1	< 0,05 %	1,19 %
X03 130007-5 (con 20 µg/ml de ácido DL-málico)	PGE1	100 %	100,0 %
	PGA1	< 0,05 %	0,60 %
X03 130007-6 (con 50 µg/ml de ácido DL-málico)	PGE1	100 %	98,5 %
	PGA1	< 0,05 %	0,72 %

5 Gráfica 6:

Control frente a ácido málico a distintas concentraciones, almacenamiento 6 semanas a 25 °C



El experimento mostró que el ácido málico estabiliza significativamente el alprostadil ya a la adición muy baja de

10

5 µg/ml. Un aumento de la adición de ácido a 20 µg/ml conduce a una mejora del efecto de estabilización, otro aumento a 50 µg/ml no conduce, por el contrario, a ninguna mejora de la estabilidad.

5

Para las formulaciones que contienen agua, el óptimo de la cantidad de ácido málico necesaria para un efecto de estabilización ya se representa en la Tabla 8. Se muestra que mediante la adición de agua no se modifica esencialmente la cantidad de ácido necesaria.

10

Resumen de los resultados de experimentos por tipo y por cantidad de ácido necesaria:

15

Para la estabilización de alprostadil en las soluciones según la invención son adecuados aquellos ácidos cuyo valor de pK_{s1} sea menor que el valor de pK_s del propio alprostadil, así pues, sea más bajo de 4,85, y que, además de su acidez, no tengan otras propiedades que influyan en la estabilidad.

20

Para los ácidos adecuados existe una relación entre el valor de pK_{s1} y la cantidad o concentración de ácido necesaria, de forma que al disminuir el valor de pK_{s1} también disminuye la necesidad de ácido.

25

A partir de los valores de estabilidad puede crearse, mediante regresión exponencial, aproximadamente la siguiente relación entre el valor de pK_{s1} del ácido que va a estabilizarse y la concentración de ácido necesaria:

30

$$C \text{ máx en } \mu\text{M} \quad c = 11,75 \cdot e^{(1,35 \cdot pKs1)}$$

$$C \text{ mín en } \mu\text{M} \quad c = 1,45 \cdot e^{(1,02 \cdot pKs1)}$$

Estas fórmulas especifican la concentración de ácido
 5 necesaria para la estabilización en la unidad μM ($= \mu\text{mol/l}$).
 Es válida para ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados en un
 intervalo de $pKs1$ de 0 a 4,85.

Para ácidos con un $pKs1 < 0$, éstos se suponen con 0, de
 10 lo que resultan los siguientes valores constantes:

$$C \text{ máx} = 13,2 \mu\text{M}$$

$$C \text{ mín} = 1,3 \mu\text{M}$$

15 Esta relación se aplica tanto para formulaciones anhidras
 como también para las que contienen agua según la invención.

La Tabla 2 ya previamente descrita especifica a modo de
 ejemplo de la estabilización concentraciones adecuadas para
 distintos ácidos en $\mu\text{g/ml}$.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica líquida en forma de un concentrado para la preparación de una solución para
5 infusión, que contiene alprostadil (prostaglandina E1) como principio activo, disuelto en una mezcla de disolventes de al menos un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable y agua, **caracterizada por que** la proporción de agua total en la mezcla de disolventes se encuentra en el intervalo del 8 al
10 85 % en peso de H₂O, referido a la cantidad total de la mezcla de disolventes, y por que al menos un ácido o una sustancia que actúa de ácido o de donante de protones están contenidos como estabilizador para el principio activo.
- 15 2. Composición según la reivindicación 1, constituida por alprostadil como principio activo, disuelto en una mezcla de disolventes de al menos un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable, especialmente etanol, y agua, en la que la proporción de agua total en la mezcla de
20 disolventes se encuentra en el intervalo del 8 al 85 % en peso de H₂O, referido a la cantidad total de la mezcla de disolventes, y al menos un ácido o una sustancia que actúa de ácido o de donante de protones como estabilizador para el principio activo.
- 25 3. Composición según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por que la proporción de agua total en la mezcla de disolventes se encuentra en el intervalo del 10 al 80 % en peso de H₂O, preferiblemente del 20 al 60 % en peso
30 de H₂O, especialmente del 45 al 55 % en peso de H₂O, referido a la cantidad total de la mezcla de disolventes.

4. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que la composición está libre de otros constituyentes, excipientes o aditivos, especialmente libre de sales, aditivos de isotonización y/o ciclodextrinas.
5. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el disolvente orgánico, especialmente cada uno, es especialmente por completo miscible con agua o por que la mezcla de disolventes del al menos un disolvente orgánico y agua es una solución monofásica verdadera.
6. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el disolvente orgánico se selecciona del grupo de propilenglicol, 1,3-butanodiol, acetato de etilo, etanol al 96 % PhEur (95,1-96,9 % (v/v)) o etanol anhidro PhEur (mín. 99,5 % (v/v)) o etanol absoluto o mezclas de los mismos.
7. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que el alprostadil está contenido a una concentración de 1-1000 µg/ml, preferiblemente 5-750 µg/ml, especialmente 20-500 µg/ml.
8. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que el ácido es un ácido orgánico, especialmente un ácido carboxílico.
9. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que el ácido es un ácido hidroxicarboxílico.

10. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que el ácido se selecciona del grupo de ácido málico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, acetilcisteína o ácido cítrico.
11. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que el ácido es un ácido hidroxicarboxílico polivalente, preferiblemente ácido cítrico, ácido málico o ácido tartárico.
12. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que el ácido es acetilcisteína.
13. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que el ácido es ácido málico, especialmente ácido DL-málico.
14. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que el ácido es un ácido inorgánico, especialmente seleccionado del grupo de ácido clorhídrico o ácido fosfórico.
15. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada por que el ácido presenta un valor de $pK_{s1} < 4,85$, especialmente en el intervalo de 2 a 4,8.
16. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada por que el ácido presenta un valor de pK_{s1} mayor o igual a 0 a menor de 4,85 y está contenido a una concentración mayor o igual a $c_{\min} = 1,45 \cdot e^{(1,02 \cdot pK_{s1})} \mu M$

(=μmol/l) y menor o igual a $c_{\text{máx}} = 11,75 * e^{(1,35 * pKs1)} \mu\text{M}$
(=μmol/l).

17. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 15,
5 caracterizada por que el ácido presenta un valor de $pKs1$ menor de 0 y está contenido a una concentración mayor o igual a $c_{\text{mín}} = 1,0 \mu\text{M}$ (=μmol/l) y menor o igual a $c_{\text{máx}} = 15 \mu\text{M}$ (=μmol/l), preferiblemente mayor o igual a $c_{\text{mín}} = 1,3 \mu\text{M}$ (=μmol/l) y menor o igual a $c_{\text{máx}} = 13,2 \mu\text{M}$ (=μmol/l).

10

18. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada por que el ácido está contenido a una concentración de 0,05-500 μg/ml, preferiblemente 0,1-100 μg/ml, especialmente 5-50 μg/ml.

15

19. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada por que el ácido presenta un valor de $pKs1$ mayor o igual a 2 a menor o igual a 4,8 y está contenido a una concentración de 0,5 a 500 μg/ml, especialmente de 1 a
20 250 μg/ml.

20. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada por que el ácido es ácido acético y está contenido a una concentración entre 20 y 500 μg/ml,
25 especialmente entre 50 y 250 μg/ml.

21. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada por que el ácido es acetilcisteína y está contenido a una concentración entre 5 y 350 μg/ml,
30 especialmente entre 10 y 100 μg/ml.

22. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada por que el ácido es ácido málico, especialmente ácido DL-málico, y está contenido a una concentración entre 5 y 200 µg/ml, especialmente entre 10 y 100 µg/ml.

5

23. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada por que el ácido es ácido tartárico y está contenido a una concentración entre 2 y 150 µg/ml, especialmente entre 5 y 50 µg/ml.

10

24. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada por que el ácido es ácido fosfórico y está contenido a una concentración entre 0,5 y 15 µg/ml, especialmente entre 1 y 10 µg/ml.

15

25. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada por que el ácido es ácido clorhídrico y está contenido a una concentración entre 0,1 y 0,8 µg/ml, especialmente entre 0,3 y 0,7 µg/ml.

20

26. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizada por que es un concentrado para la preparación de una solución para infusión lista para uso para administración parenteral, especialmente mediante una etapa de dilución con una solución de vehículo adecuada, o se elabora como concentrado para la preparación adicional de una solución para infusión lista para uso, diluida, para la administración parenteral.

30

27. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizada por que está envasada en ampollas de vidrio,

viales de vidrio, cartuchos o jeringas precargadas.

28. Kit de piezas que comprende la composición según una de las reivindicaciones 1 a 27, contenida en una ampolla de vidrio cerrada, un vial de vidrio, un cartucho o una jeringa precargada.

29. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 28 para uso en el tratamiento de la enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP), especialmente mediante infusión intravenosa.

30. Solución para infusión lista para uso que puede obtenerse mediante dilución de la composición según una de las reivindicaciones 1 a 29 con una solución de vehículo adecuada, especialmente con solución acuosa isotónica, preferiblemente con solución salina fisiológica, solución acuosa de glucosa o soluciones isotónicas para infusión de electrolitos, por ejemplo, solución de Ringer o solución de Ringer-lactato, especialmente en una relación de 1:10 a 1:500, preferiblemente de 1:20 a 1:250.

31. Uso de al menos un ácido o de una sustancia que actúa de ácido o de donante de protones según una de las reivindicaciones anteriores como estabilizador para el principio activo alprostadil o para una composición farmacéutica líquida según una de las reivindicaciones anteriores.

CONCENTRADO QUE CONTIENE ALPROSTADIL

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica líquida en forma de un concentrado para la preparación de una solución para infusión, que contiene alprostadil (prostaglandina E1) como principio activo, disuelto en una mezcla de disolventes de al menos un disolvente orgánico
10 farmacéuticamente aceptable y agua, y se caracteriza por que la proporción de agua total en la mezcla de disolventes se encuentra en el intervalo del 8 al 85 % en peso de H₂O, referido a la cantidad total de la mezcla de disolventes, y por que al menos un ácido o una sustancia que actúa de ácido
15 o de donante de protones está contenida como estabilizador para el principio activo.