

CONCENTRADO QUE CONTIENE ALPROSTADIL

La invención se refiere a una composición farmacéutica líquida en forma de un concentrado para la preparación de una
5 solución para infusión, que contiene, especialmente que está constituida por, alprostadil (prostaglandina E1) como principio activo, disuelto en un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable o en una mezcla de disolventes de al menos un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable y
10 agua, para uso en el tratamiento de enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP).

En el caso de la enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP), se trata de un trastorno de la circulación sanguínea
15 arterial de las extremidades. La enfermedad representa un trastorno crónico de la circulación sanguínea de las arterias causado esencialmente por una arteriosclerosis que se manifiesta principalmente en las extremidades inferiores. Se forma por el estrechamiento (estenosis) o el cierre (oclusión)
20 de las arterias que suministran a las extremidades. La enfermedad arterial oclusiva periférica es una enfermedad frecuente cuya prevalencia aumenta considerablemente con la edad. Solo en Alemania, según datos de la Sociedad Alemana de Angiología - Sociedad de Medicina Vascular, aproximadamente
25 4,5 millones de personas padecen una EAOP. Para los afectados, está unida a efectos adversos graves, como dolor y limitación de la movilidad, y causa altos costes sociales debido a estancias en el hospital, incapacidad laboral y jubilación anticipada. Para la aparición de la enfermedad hay una serie
30 de factores de riesgo externos y genéticos y la enfermedad se considera especialmente una complicación de fumar inhalando y

de la diabetes mellitus.

El desarrollo de la enfermedad arterial oclusiva periférica transcurre lenta y latentemente y en la mayoría de los casos se reconoce por la aparición de los síntomas típicos. Correspondientemente, según Fontaine, la enfermedad también se clasifica correspondientemente a sus síntomas en cuatro estadios.

Tabla 1: Estadios de EAOP según Fontaine

Estadio	Sintomatología
Fontaine I	Hipoperfusión sin sintomatología
Fontaine II	Claudicación intermitente
Fontaine III	Dolor en reposo
Fontaine IV	Gangrena seca o húmeda

La claudicación intermitente se muestra por dolores en las piernas que aparecen bajo carga, por ejemplo, al andar, y obligan a los pacientes a detenerse. Después de una cierta pausa, disminuye la sensación de dolor y los afectados pueden seguir un cierto tramo sin dolor. La forma más leve de esta sintomatología también se denomina el estadio II a de Fontaine y destaca por un trayecto libre de molestias de más de 200 m; en la forma más grave, el estadio II b de Fontaine, el trayecto libre de molestias es menor de 200 m.

En el caso del estadio III según Fontaine existe un trastorno de la circulación grave mal compensado que es causado por numerosos cierres y estrechamientos arteriales localizados a diferente altura. Los pacientes padecen dolores continuos

que no están limitados a una determinada región. Principalmente las arterias pequeñas de los pies son especialmente afectadas, de manera que especialmente los dedos de los pies y la planta del pie se alteran dolorosamente y allí también aparecen preferiblemente otras complicaciones.

El estadio IV según Fontaine se caracteriza por úlceras necróticas más o menos marcadas que conducen a pérdida irreversible de tejido. Las úlceras aparecen especialmente en la pantorrilla, en el tobillo y en los pies, incluidos los dedos de los pies. A este respecto puede tratarse de un hundimiento de tejido seco que va acompañado de un ennegrecimiento del tejido, o aparecen gangrenas supurativas que frecuentemente están muy infectadas por bacterias. Sin tratamiento antibiótico, estas infecciones pueden conducir a una septicemia potencialmente mortal. En un estadio IV incontrolable de la EAOP, la última alternativa terapéutica es la amputación de los miembros afectados.

La profilaxis y la terapia de la EAOP comprenden en todos los estadios y como tratamiento base la eliminación de los factores de riesgo esenciales, así pues, dejar de fumar, la reducción de sobrepeso y el ajuste óptimo de la tensión arterial, y en el mejor de los casos de todas las enfermedades metabólicas existentes, especialmente de la diabetes mellitus. Así, siempre que sea posible, se consideran medidas de tratamiento físicas y fisioterapéuticas en los estadios I y II y en los estadios superiores. Las posibilidades de influir favorablemente en el transcurso de la enfermedad mediante medicación son limitadas. Se utilizan medicamentos que mejoran la reología de la sangre y previenen una trombosis, por

ejemplo, anticoagulantes o agentes para la reducción de fibrinógeno.

El único enfoque terapéutico medicamentoso que actúa directamente de forma causal es la administración de sustancias vasodilatadoras que reducen la resistencia vascular y dilatan las arterias. Para esto se usan casi exclusivamente derivados de la prostaciclina, especialmente las prostaglandinas PGI₂ (epoprostenol) y PGE₁ (alprostadil). Ambas sustancias provocan una fuerte dilatación de las arterias y actúan al mismo tiempo como potentes inhibidores de la agregación plaquetaria. Ambas cualidades de la acción son deseadas en el tratamiento de EAOP. Las prostaglandinas están indicadas con limitación en el estadio II b y claramente en los estadios III y IV.

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 endógena. Sus efectos fisiológicos principales consisten en una vasodilatación y en una inhibición de la agregación de plaquetas. 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 que se descompone especialmente con

escisión de agua dando la prostaglandina A₁ (PGA₁). Esta reacción se acelera más por la presencia de ácidos o bases; por lo tanto, no es posible una administración por vía oral del alprostadil.

5

Después de la administración parenteral, el alprostadil experimenta una rápida metabolización y distribución. Se une a la albúmina del suero y otras fracciones de proteína y se distribuye en los distintos tejidos. El metabolismo transcurre en la primera etapa de forma oxidativa y tiene lugar principalmente en el pulmón. Todos los metabolitos son menos activos que el propio alprostadil. La excreción se realiza principalmente mediante el riñón. La semivida de eliminación asciende a solo algunos minutos. Por lo tanto, el uso terapéutico se realiza, con excepción de en el tratamiento de la disfunción eréctil, exclusivamente en forma de infusiones prolongadas.

Las preparaciones parenterales, que llegarán directamente al torrente sanguíneo, se inyectan o infunden en la mayoría de los casos por vía intravenosa (i.v.). Esta forma de administración es para los pacientes la más cómoda y el riesgo de complicaciones, especialmente de hemorragias que puedan cortarse difícilmente, es bajo. En el caso de la administración i.v., el principio activo se diluye rápidamente por la sangre que circula lateralmente desde las otras venas, lo que mejora la tolerancia local en los epitelios. El principio activo se distribuye por la circulación sanguínea con relativa rapidez de forma uniforme en todo el volumen del plasma y desde allí tiene lugar la distribución típica del principio activo en los otros tejidos y compartimentos.

No obstante, en caso de uso de alprostadil para el tratamiento de enfermedad arterial oclusiva periférica, en dos aspectos existe un caso especial que hace desventajosa la administración i.v. y en su lugar ventajosa una administración intrarterial (i.a.):

Por una parte, en esta indicación, el sistema vascular arterial representa precisamente el sitio de acción para el fármaco y se desea una alta concentración de principio activo en las arterias, especialmente en los vasos terminales arteriales de las extremidades inferiores.

Por otra parte, en la administración i.v., en el caso del alprostadil ya se pierde metabólicamente una parte considerable del principio activo debido a la semivida muy corta en plasma de la sustancia, incluso durante el corto periodo de tiempo hasta la distribución uniforme en el plasma.

Por tanto, mediante la administración intravenosa (i.v.) del alprostadil, la alta concentración de principio activo necesaria especial y directamente en el sitio de acción, concretamente las arterias de las extremidades inferiores, puede frecuentemente no alcanzarse en la dimensión deseada y solo pueden alcanzarse concentraciones terapéuticamente eficaces con una administración i.a.

El alprostadil para aplicación parenteral se ofrece exclusivamente, a causa de la inestabilidad del principio activo, en forma de concentrados que se diluyen o reconstituyen poco antes de la aplicación mediante dilución en una solución estéril adecuada (por ejemplo, solución salina fisiológica)

dando una solución para infusión lista para uso. Como concentrados se usan actualmente esencialmente o bien soluciones no acuosas, especialmente etanólicas, o liofilizados.

5

Concentrado de alprostadil no acuoso, especialmente etanólico:

Como concentrados de alprostadil para la preparación de soluciones para infusión en forma de soluciones no acuosas se
10 usan esencialmente soluciones del principio activo en etanol absoluto. Así, por el estado de la técnica ya se conoce el alprostadil para el tratamiento de la enfermedad arterial oclusiva en forma de un concentrado etanólico. Son nombres comerciales de aquellos productos, por ejemplo, Pridax® (Gebro,
15 Pharmore) o Alprestil® (Gebro). La única forma de aplicación autorizada para estos productos y similares es la administración intravenosa (i.v.) después de la dilución dando una solución para infusión. Para la aplicación intrarterial, estas preparaciones no están autorizadas hasta la fecha y, por
20 tanto, no están disponibles para administración intrarterial en el tratamiento de enfermedad arterial oclusiva periférica.

Es una dosificación habitual para el tratamiento de enfermedad arterial oclusiva periférica en la administración
25 intravenosa (i.v.) de una solución de alprostadil etanólica de este tipo (Pridax®) la infusión de 20 µg de alprostadil por hora durante en total 2 a 3 horas por día. Esto se corresponde con el uso de ampollas de Pridax® con una cantidad suministrada máxima de 2,4 g de etanol por día o una tasa de suministro de
30 0,8 g de etanol por hora durante 2 a 3 horas. Esta cantidad de alcohol conduce a concentraciones de alcohol en sangre que

normalmente se encuentran por debajo del 0,2 % y que mayoritariamente no son toxicológicamente críticas, excepto para grupos de pacientes especiales.

5 Aunque incluso esta baja carga fisiológica con etanol es por sí misma no deseada, en el caso de la administración intravenosa se considera aceptable y solo se considera problemática en determinados grupos de pacientes, por ejemplo, en alcohólicos. A diferencia de esto, sin embargo, frente a la
10 aplicación intrarterial de una solución para infusión que contiene alcohol, incluso a bajos contenidos de alcohol, hay grandes salvedades, ya que en esta forma de aplicación, debido a la lenta dilución o distribución de la solución de principio activo en el plasma, aparecen concentraciones esencialmente
15 mayores localmente en el sitio de acción. Debido a la posición invariable de la entrada intrarterial, también durante la infusión completa en las infusiones repetidas, siempre se exponen las mismas regiones de vasos a la máxima concentración de alcohol. Esta concentración de alcohol máxima resulta
20 directamente en el sitio de entrada de la infusión de la concentración de alcohol de la propia solución de fármaco, que puede ascender hasta el 1,6 %, correspondientemente al 16 %.

Hasta la fecha han existido dudas sobre las altas
25 concentraciones de alcohol intrarteriales existentes sobre todo por dos motivos:

El primer temor consistía en que el propio alcohol tiene una acción vasoconstrictora sobre los vasos arteriales que
30 contrarrestaría la vasodilatación pretendida por la medicación. No obstante, este temor de una incompatibilidad

terapéutica entre el principio activo alprostadil y el coadyuvante etanol pudo suprimirse en gran parte, ya que pudo mostrarse que aunque en la administración intrarterial el etanol solo estrecha, el etanol en combinación con vasodilatadores (metacolina, nitroprusiato, verapamil) incluso refuerza su acción (A. Tawakol et al., Am J Physiol Heart Circ Physiol 286, H2468-H2473, 2004).

El segundo temor consistía en que la solución etanólica de concentración relativamente alta causa una intolerancia local sobre y en los vasos en la proximidad inmediata de la entrada intrarterial, causada, por una parte, por un daño del sensible endotelio vascular monocapa, y causada, por otra parte, por el daño de las células sanguíneas, especialmente de eritrocitos (hemólisis) y trombocitos (formación de trombosis).

Concentrado de alprostadil liofilizado:

A continuación, se conoce por el estado de la técnica el uso de un concentrado de alprostadil liofilizado pulverulento, así pues, sólido, por ejemplo, el producto Prostavasín®. Éste se disuelve en solución salina fisiológica para uso y, por tanto, la solución para infusión no contiene alcohol ni disolvente orgánico. No obstante, en relación con este liofilizado y su aplicación, se constató brevemente lo siguiente:

En un estudio no publicado hasta la fecha, pero público en clinicaltrials.gov del "U.S. National Institutes of Health" (NCT00596752) y expuesto en el 43° Congreso Anual de la Sociedad Alemana de Angiología en septiembre de 2014 (H.

Lawall, Ergebnisse einer klinischen Studie mit Prostavasin® bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie), se investigó la eficacia de alprostadil en el tratamiento de enfermedad arterial oclusiva periférica en el estadio IV (según Fontaine) frente a placebo. En el estudio participaron en total 840 pacientes, 416 en el grupo de alprostadil, 423 en el grupo de placebo. La medicación se administró en forma de una infusión intravenosa de 40 µg de alprostadil en solución salina isotónica durante 2 horas. Como criterios primarios de valoración clínicos se evaluaron la curación completa de necrosis y úlceras, así como el número de amputaciones que fueron necesarias; además, se consideraron otros diez criterios secundarios de valoración clínicos en la evaluación. En total, el estudio no mostró una ventaja estadísticamente significativa del tratamiento con alprostadil en comparación con el tratamiento con placebo.

Como consecuencia de este resultado, para la preparación usada, sustancia seca Prostavasin® para preparación para infusión, se consideró suprimir la administración intravenosa en el estadio IV de la enfermedad oclusiva crónica como forma de administración recomendable. Según el estado del conocimiento, en consecuencia, Prostavasin® se administrará para el tratamiento de enfermedad arterial oclusiva en el estadio IV solo en forma de una infusión intrarterial.

En el caso del producto Prostavasin® usado en el estudio anteriormente mencionado, se trata de un liofilizado, así pues, de un concentrado pulverulento sólido que se preparó mediante liofilización del principio activo junto con coadyuvantes estabilizadores. Como coadyuvante estabilizador se usa en

Prostavasin® (UCB Pharma) alfa-ciclodextrina (Alfadex). Otros nombres comerciales de aquellos productos que contienen alfa-ciclodextrina son, por ejemplo, Vasoprost® y Sugiran®. En esta tecnología también se prepararon preparados para inyección de alprostadil para el tratamiento de disfunción eréctil, por ejemplo, Caverject® (Pfizer, Pharmacia) o Viridal® (UCB Pharma). El documento CN 102688203 describe un liofilizado que contiene alprostadil en el que para la estabilización se usa una mezcla de dextrano e hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

10

Las ciclodextrinas son coadyuvantes incorporados en monografías de la Farmacopea Europea, en su uso en fármacos actualmente no se ha prescrito ninguna indicación especial en el prospecto del fármaco. No obstante, hay dudas de seguridad por lo que respecta a este coadyuvante, que han conducido a que actualmente se debata dentro de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) estipular obligatoriamente una advertencia de peligro en el prospecto en el uso de ciclodextrinas en fármacos.

20

La evaluación del perfil toxicológico de las ciclodextrinas se ha realizado de forma diferenciada según los distintos modos de aplicación y los distintos tipos de ciclodextrinas. En el caso de la aplicación parenteral, se realiza una eliminación relativamente rápida mediante el riñón con una semivida de 20-100 minutos. A este respecto, la nefrotoxicidad de las sustancias es de relevancia especial. Mientras que la nefrotoxicidad de la hidroxipropil- β -ciclodextrina y de la sulfobutileter- β -ciclodextrina parece ser relativamente baja, la α -ciclodextrina usada en Prostavasin®, y especialmente la β -ciclodextrina, ya son nefrotóxicas a bajas concentraciones.

30

Por tanto, en su documento de posición "Background review for cyclodextrines used as excipients" del 20 de noviembre de 2014, la EMA llega a la siguiente conclusión "Tanto la α - como también la β -ciclodextrina muestran una toxicidad para el riñón en la administración parenteral y, por lo tanto, generalmente no son adecuadas para fármacos que se administran por vía intravenosa". Este juicio es válido de la misma forma para la aplicación intrarterial, ya que la eliminación se realiza de la misma forma.

10

Por lo tanto, en el futuro debe contarse con que la utilización de ciclodextrinas en fármacos, especialmente en fármacos que van a aplicarse por vía parenteral, se someta en la autorización a una evaluación toxicológica más estricta. La introducción de una advertencia de peligro obligatoria en el prospecto para todos los fármacos que contienen ciclodextrina es muy probable. Actualmente no se conoce un límite de exposición no crítico inferior y supuestamente no se definirá; desde el punto de vista toxicológico el objetivo es más bien la evitación completa de la sustancia (umbral cero).

20

En el tratamiento de pacientes con enfermedad arterial oclusiva periférica, esta problemática general de la nefrotoxicidad de α -ciclodextrina se agrava por el hecho de que muchos de estos pacientes ya presentan un riñón previamente dañado y de esta manera una sensibilidad adicional a noxas adicionales. Por una parte, los mismos factores que conducen a la formación de enfermedad arterial oclusiva periférica también pueden conducir a una enfermedad oclusiva de las arterias renales, por otra parte, una insuficiencia renal constituida se considera como factor de riesgo para la EAOP. Muy en general,

25

30

debe constatarse además que hay una serie de factores de riesgo que favorecen tanto la enfermedad arterial oclusiva periférica como también las limitaciones de la función del riñón, de manera que la coincidencia de ambos cuadros clínicos no es improbable.

A partir de las realizaciones anteriores resulta que para el tratamiento de los estadios III y IV de la EAOP es especialmente de gran necesidad una preparación de alprostadil que pueda aplicarse por vía parenteral, que pueda aplicarse por vía intrarterial y que esté libre de ciclodextrinas. Esta necesidad no se satisface por los motivos citados por los productos anteriormente descritos y disponibles en el mercado hasta la fecha.

Basándose en estas consideraciones y los prejuicios, dudas y problemas representados en el estado de la técnica tanto en el uso de concentrados de alprostadil alcohólicos, entre otros debido a las supuestas incompatibilidades locales, como también en el uso de liofilizados de alprostadil que contienen ciclodextrina, entre otros debido a la toxicidad renal recientemente conocida, la solicitante ha sometido a una nueva evaluación la relación riesgo-utilidad de las preparaciones de alprostadil alcohólicas y especialmente su uso intrarterial.

Por tanto, era objetivo de la presente invención lograr una composición y su uso para el tratamiento de enfermedad arterial oclusiva periférica que presentara una buena tolerancia local y en la que se garantizara una alta concentración de principio activo especial y directamente en el sitio de acción, concretamente sobre todo las arterias de

las extremidades inferiores.

En las investigaciones representadas a continuación se investigó experimentalmente la tolerancia local de la solución de alprostadil etanólica, o del concentrado de alprostadil etanólico, mediante la dilución de la solución para infusión preparada, que contiene alcohol, en los vasos, a pesar de los prejuicios negativos existentes.

Se probó la tolerancia local de la solución para infusión preparada a partir de las ampollas de Pridax® (concentrado etanólico) en comparación con la tolerancia local de la solución para infusión puramente acuosa preparada a partir de Prostavasin® (concentrado estabilizado con α -ciclodextrina).

La comprobación comparativa se realizó experimentalmente en animales correspondientemente a la directiva de la EMA CPMP/SWP/2145/00 (nota sobre Guidance on Non-Clinical Local Tolerance Testing of Medicinial Products). En esta directiva se describe la comprobación de la tolerancia local de fármacos en el sitio del cuerpo que se pone en contacto con el fármaco en el transcurso de la aplicación clínica. Para la comprobación de la tolerancia en la aplicación intrarterial parenteral, la directiva propone la comprobación en la arteria central del oído del conejo como modelo de prueba.

El estudio se realizó durante 3, respectivamente durante 8, días en respectivamente 3 conejos blancos de Nueva Zelanda con la medicación Pridax® y la medicación Prostavasin® (en total 12 animales). Se disolvieron respectivamente 1 ampolla de Pridax® o Prostavasin®, que contiene respectivamente 20 μ g de alprostadil, en 50 ml de solución salina fisiológica. Estas

soluciones con una concentración de principio activo de respectivamente 0,4 µg/ml se infundieron respectivamente durante 2 horas (0,417 ml/min). Como hallazgos de diagnóstico se recurrió a observaciones clínicas, la investigación
5 macroscópica del sitio de infusión y una investigación histológica del sitio de infusión y los órganos internos más importantes.

Ninguno de los animales experimentales mostró síntomas de
10 enfermedad clínica o de envenenamiento; ninguno de los animales murió.

Tres días después de la infusión, los animales mostraron una irritación local en el sitio de inyección y en un cierto
15 intervalo a lo largo de los vasos en forma de un enrojecimiento del tejido epitelial. No se observó una diferencia significativa entre el grupo de Pridax® y el grupo de Prostavasin®. Ocho días después de la infusión, las irritaciones se habían reducido ampliamente en todos los
20 animales.

En la investigación histológica de la pared arterial, en la mayoría de los animales se mostraron irritaciones de la piel en el sitio de inyección y trombosis arteriales. La formación
25 de estas trombosis estaba significativamente menos marcada en el grupo de Pridax® que en el grupo de Prostavasin®.

En contra de lo esperado, en estas investigaciones se encontró así pues que, aunque la infusión intrarterial de ambas
30 preparaciones conduce a irritaciones locales de la pared arterial y a la formación de trombosis arteriales, este efecto

era menos marcado en la administración de la solución de Pridax® alcohólica que en la administración de solución de Prostavasin® que contiene α -ciclodextrina. La tolerancia local de Pridax® tampoco era exactamente tan buena como la de Prostavasin®, sino sorprendentemente incluso mejor.

Se ha mostrado sorprendentemente que 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 un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable o en una mezcla de disolventes de al menos un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable y agua, para uso en el tratamiento de enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) mediante infusión intrarterial (i.a.), puede aplicarse ventajosamente y que de esta manera se alcanza el objetivo anteriormente planteado. La invención se refiere, así pues, a una composición farmacéutica líquida de este tipo para uso en el tratamiento o, respectivamente, para aplicación en un procedimiento para el tratamiento, o en la terapia, de la enfermedad arterial oclusiva periféricas (EOAP) por medio de infusión intrarterial (i.a.).

En la infusión intrarterial (i.a.), el principio activo llega rápidamente y sin diluir a los vasos terminales arteriales y, por lo tanto, a su sitio de acción. Por lo tanto, la aplicación i.a. representa para el alprostadil una forma de aplicación dirigida a la diana, mientras que la administración i.v. de una administración sistémica no específica es equivalente. Los mayores niveles en plasma locales que pueden lograrse mediante la administración i.a. también van

acompañados de una acción más potente, es decir, de una dilatación vascular más marcada, lo que justifica el mayor gasto clínico asociado a esta forma de aplicación y la mayor carga de los pacientes.

5

La solución para infusión lista para uso preparada a partir de un concentrado puramente alcohólico o uno alcohólico/acuoso mediante dilución con solución salina fisiológica según la invención es adecuada de manera ventajosa para el tratamiento
10 de todos los estados de enfermedad de EAOP en los que está indicada la administración intrarterial de alprostadil, así pues, para el tratamiento de los estadios IIb, III y especialmente IV de la enfermedad arterial oclusiva periférica.

15 Correspondientemente a la región diana deseada en la terapia de la EAOP, la infusión intrarterial de la solución se realiza de manera ventajosa en la arteria inguinal, pero también puede realizarse mediante la(s) arteria(s) ilíaca(s), arteria(s) fibular(es), arteria(s) femoral(es) o arteria(s)
20 poplítea(s). A este respecto pueden utilizarse catéteres desechables o catéteres permanentes. La duración de la infusión asciende normalmente a al menos 1 h en la utilización de una bomba de jeringa (por ejemplo, perfusor), pero la duración de la infusión en el uso de una bomba de infusión permanente
25 también puede prolongarse a 12 horas o más.

La dosificación en la administración intrarterial de alprostadil asciende de manera ventajosa a aproximadamente 10 µg de alprostadil/día. Pero dependiendo de la gravedad de la
30 enfermedad, la constitución del paciente y la tolerancia individual, la dosis total óptima puede oscilar de manera

ventajosa entre 5 y 40 µg, especialmente entre 10 y 20 µg, de alprostadil/día, realizándose la administración de manera ventajosa una vez al día. Se administran dosificaciones de más de 20 µg de alprostadil/día especialmente en casos en los que

5 la infusión se realice mediante una bomba de infusión durante un periodo de tiempo prolongado de, por ejemplo, 12 horas. No se excluyen dosificaciones todavía más altas o todavía más bajas, pero en la práctica terapéutica se reservan a casos particulares. Debido a la mayor disponibilidad terapéutica,

10 las dosificaciones administradas por vía intrarterial son en cualquier caso inferiores a las normalmente administradas por vía intravenosa.

Es ventajosa una tasa de suministro correspondiente como

15 máximo a 0,8 g de disolvente orgánico, especialmente de etanol, por hora.

Se prevé de manera ventajosa que la proporción del disolvente orgánico en la mezcla de disolventes sea de al menos

20 el 1 % en peso referido a la cantidad total de la mezcla de disolventes. Son posibles proporciones incluso mayores de disolventes orgánicos en la mezcla de disolventes, por ejemplo, de al menos el 40 % en peso o al menos el 80 % en peso, referido a la cantidad total de la mezcla de disolventes. Mediante las

25 proporciones correspondientes de disolventes orgánicos se garantiza una mejor solubilidad del principio activo y se aumenta la estabilidad. Por lo tanto, también se prevé especialmente el uso de un disolvente puramente orgánico, como se pone en práctica en los concentrados actualmente

30 disponibles, por ejemplo, Pridax®.

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
5 calidad, farmacéuticamente aceptables. En el término "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,
10 por ejemplo, el etanol al 96 % (v/v) 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
15 presentemente del contenido de agua efectivo, así pues, de la proporción de agua real en la mezcla de disolventes. En todo caso, en el sentido anterior, a este respecto debe considerarse agua inherentemente contenida en el disolvente orgánico y está comprendida por los datos en % en peso.

20

En este contexto, es posible que la proporción de agua total en la mezcla de disolventes, especialmente en una mezcla con etanol abs. o etanol al 96 % como disolvente, se encuentre en el intervalo del 10 al 60 % en peso de H₂O, preferiblemente
25 del 20 al 60 % en peso de H₂O, especialmente del 45 al 55 % en peso de H₂O, preferiblemente al 50 % en peso de H₂O, referido a la cantidad total de la mezcla de disolventes. A estas relaciones de mezcla, sobre todo en el intervalo de aproximadamente el 50 % en peso de H₂O, la estabilidad del
30 concentrado es incluso superior a la del estado de la técnica actual puramente etanólico y las ventajas médicas que caben

esperar de una reducción del disolvente orgánico en el intervalo de la tolerancia local ya son significativas. Una composición tal con una proporción de alcohol más baja posee además, debido a la estabilidad mejorada, una caducidad

5 prolongada y contiene una concentración más baja de productos de descomposición.

En este contexto, es ventajoso prever que el disolvente orgánico, especialmente cada uno, es completamente miscible

10 con agua en los intervalos de concentración usados y/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.

15 Se prefiere utilizar de manera ventajosa y con especial preferencia como disolvente orgánico etanol al 96 % PhEur (95,1-96,9 % (v/v) correspondientemente 92,6-95,2 % en peso) o etanol anhidro PhEur (mín. 99,5 % (v/v) correspondientemente mín. 99,2 % en peso) o etanol absoluto, también es posible el

20 uso único o en proporciones de disolventes orgánicos del grupo de propilenglicol, 1,3-butanodiol, acetato de etilo e isosorbida de dimetilo, si es aplicable respectivamente según las definiciones y requisitos de la Farmacopea Europea. Todos estos disolventes pueden aplicarse en preparaciones

25 parenterales debido a su perfil toxicológico y el principio activo alprostadil es soluble en ellos en concentración suficiente. También pueden utilizarse ventajosamente mezclas de estos disolventes. Además, al disolvente también pueden añadirsele solubilizantes como polietilenglicol o polisorbato.

Una configuración especialmente ventajosa prevé una

composición farmacéutica líquida en forma de un concentrado para la preparación de una solución para infusión, constituida definitiva y exclusivamente por alprostadil (prostaglandina E1) como principio activo, disuelto en un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable o en una mezcla de disolventes de al menos un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable y agua.

Sobre todo es ventajoso cuando no están comprendidos constituyentes, excipientes o aditivos o cuando la composición esté libre de otros constituyentes, excipientes o aditivos. Es especialmente ventajoso cuando esté libre de sales y/o aditivos de isotonización.

Es muy especialmente ventajoso que la composición esté libre de ciclodextrinas, especialmente de α -ciclodextrina y β -ciclodextrina. Sorprendentemente se encontró concretamente, como se ha descrito introductoriamente, que una composición especialmente ventajosa que evita intencionadamente la carga toxicológica inevitable según el estado de la técnica anterior mediante coadyuvantes del grupo de las ciclodextrinas, en comparación con el estado de la técnica, especialmente en comparación con una solución preparada a partir del liofilizado Prostavasin®, sustancia seca para preparación para infusión, que contiene alprostadil en forma de un compuesto de inclusión de α -ciclodextrina, presenta después de la aplicación intrararterial una mejor tolerancia local, especialmente una menor tendencia a causar trombosis intrarteriales. La mejora observada de la tolerancia es significativa. El avance en comparación con el estado de la técnica consiste a este respecto, por una parte, en la mejor tolerancia local y, por

otra parte, en la evitación de los riesgos toxicológicos, especialmente de los nefrotóxicos, que están asociados a la administración parenteral de α -ciclodextrina como coadyuvante.

5 Está presente un concentrado ventajoso cuando el alprostadil está contenido a una concentración de 1-1000 $\mu\text{g/ml}$, preferiblemente 5-750 $\mu\text{g/ml}$, especialmente 20-500 $\mu\text{g/ml}$.

10 Correspondientemente al estado de la técnica, la concentración del principio activo en soluciones de alprostadil 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 de la mezcla de disolventes.

15 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 correspondientes y deben además
20 seleccionarse de tal forma que emitan cuantas menos 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.
25 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.

30

Son recipientes primarios preferidos ampollas de vidrio o

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, por ejemplo, pero no exclusivamente, cartuchos o jeringas precargadas.

De esto resulta una combinación de kit de piezas ventajosa cuando la composición según la invención está presente envasada o contenida en una ampolla de vidrio herméticamente cerrada, vial de vidrio, cartucho o jeringa precargada.

La composición farmacéutica según la invención es de 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. 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 1:250, preferiblemente 1:50, puede entonces obtenerse la solución para infusión parenteral lista para uso.

Los datos de concentración anteriormente especificados, por ejemplo, para alprostadil etc., se refieren a un concentrado tal y no a la solución para infusión diluida lista para uso.

Según la invención, también se prevé a continuación una solución para infusión lista para uso que pueda obtenerse

mediante dilución de la composición según la invención 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 1:250, preferiblemente 1:50, para uso en el tratamiento de enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) mediante infusión intrarterial (i.a.). De la misma manera, según la invención también se prevé el uso de una solución para infusión lista para uso de este tipo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) mediante infusión intrarterial (i.a.).

A este respecto se prevé de manera ventajosa que en la solución para infusión lista para uso esté contenido alprostadil a una concentración de 0,04 a 2 µg/ml, preferiblemente 0,05 a 1 µg/ml, especialmente 0,08 a 0,8 µg/ml. La dilución del concentrado de alprostadil se realiza con especial preferencia de manera que en la solución para infusión se ajuste una concentración de alprostadil de 0,4 µg/ml. En casos especiales, esta concentración puede aumentarse hasta 0,8 µg/ml o reducirse hasta 0,08 µg/ml. No se excluyen concentraciones mayores o incluso menores, pero en la práctica terapéutica se reservan a casos particulares.

Es especialmente ventajoso cuando 1 ml de la composición según la invención se usa en una dilución con 50 ml de solución isotónica de cloruro sódico.

Es ventajosa una tasa de suministro o velocidad de

administración correspondiente como máximo a 0,8 g de disolvente orgánico, especialmente de etanol, por hora.

La velocidad de infusión depende de diversos factores, especialmente de la dosis que va a administrarse, de la gravedad de la enfermedad, de la constitución del paciente y de la tolerancia individual y del tipo de catéter que va a usarse, así como del tipo de suministro de la solución para infusión. De manera ventajosa se prevé que la administración se realice con una tasa de suministro de 20-500 ng de alprostadil por minuto y/o con una velocidad de infusión de 0,1 a 1 ml de solución para infusión/min.

En una terapia convencional a modo de ejemplo se diluyen 10 µg de alprostadil en 25 ml de solución salina fisiológica y se infunde mediante perfusor durante 60-120 min i.a. De esto resulta una velocidad de infusión de aproximadamente 160 ng/min a una duración de la infusión de 60 min, y una velocidad de infusión de aproximadamente 80 ng/min a una duración de la infusión de 120 min.

En caso de necesidad y buena tolerancia, la dosificación de alprostadil puede aumentarse a 20 µg. En este caso, el principio activo se disuelve preferiblemente en 50 ml de solución salina fisiológica y se deja la duración de la infusión a 60-120 min. De esto resultan velocidades de infusión el doble de altas de aproximadamente 320 o 160 ng/min.

Otra posibilidad consiste en infundir la medicación mediante un catéter permanente mediante bomba de infusión. En este caso, la duración de la infusión se prolonga a, por

ejemplo, 12 h y la velocidad de infusión resultante se encuentra en 0,1-0,6 ng/kgKG/min, dependiendo de la dosificación y el paciente.

5 Ejemplos:

Ejemplo 1:

Se diluye una ampolla de un concentrado de alprostadil etanólico, que contiene 20 µg de alprostadil disuelto en 1 ml de etanol anhidro, con 50 ml de solución salina fisiológica. De esta solución para infusión que contiene principio activo con una concentración de aproximadamente 0,4 µg/ml, se infunden 25,5 ml en el transcurso de 60 minutos mediante un perfusor en la arteria inguinal. Esto se corresponde con una dosis única de 10 µg de alprostadil, que se administra con una velocidad de infusión de aproximadamente 0,425 ml/min o de aproximadamente 167 ng/min.

20 Ejemplo 2:

Se diluye una ampolla de un concentrado de alprostadil etanólico, que contiene 20 µg de alprostadil disuelto en 1 ml de etanol anhidro, con 50 ml de solución salina fisiológica. De esta solución para infusión que contiene principio activo con una concentración de aproximadamente 0,4 µg/ml, se infunden 38,2 ml en el transcurso de 90 minutos mediante un perfusor en la arteria inguinal. Esto se corresponde con una dosis única de 15 µg de alprostadil, que se administra con una velocidad de infusión de aproximadamente 0,425 ml/min o de aproximadamente 167 ng/min.

Ejemplo 3:

Se diluye una ampolla de un concentrado de alprostadil etanólico, que contiene 20 µg de alprostadil disuelto en 1 ml de etanol anhidro, con 50 ml de solución para infusión de Ringer-lactato. Esta solución para infusión que contiene principio activo con una concentración de aproximadamente 0,4 µg/ml se infunde en el transcurso de 120 minutos mediante un perfusor en la arteria inguinal. Esto se corresponde con una dosis única de 20 µg de alprostadil, que se administra con una velocidad de infusión de aproximadamente 0,425 ml/min o de aproximadamente 167 ng/min.

Ejemplo 4:

15

Se diluye una ampolla de un concentrado de alprostadil etanólico/acuoso, que contiene 20 µg de alprostadil disuelto en 1 ml de una mezcla de 50 % en peso de etanol anhidro y 50 % en peso de agua, con 50 ml de solución salina fisiológica. De esta solución para infusión que contiene principio activo con una concentración de aproximadamente 0,4 µg/ml, se infunden 25,5 ml en el transcurso de 120 minutos mediante un perfusor en la arteria inguinal. Esto se corresponde con una dosis única de 10 µg de alprostadil, que se administra con una velocidad de infusión de aproximadamente 0,21 ml/min o de aproximadamente 83 ng/min.

Ejemplo 5:

30

Se diluye una ampolla de un concentrado de alprostadil etanólico, que contiene 20 µg de alprostadil disuelto en 1 ml

de etanol al 96 % (v/v), con 50 ml de solución salina fisiológica. Esta solución para infusión que contiene principio activo con una concentración de aproximadamente 0,4 µg/ml se infunde en el transcurso de 60 minutos mediante un perfusor en la arteria inguinal. Esto se corresponde con una dosis única de 20 µg de alprostadil, que se administra con una velocidad de infusión de aproximadamente 0,85 ml/min o de aproximadamente 333 ng/min.

10 Ejemplo 6:

Se diluye media ampolla de un concentrado de alprostadil etanólico, que contiene 10 µg de alprostadil disuelto en 0,5 ml de etanol anhidro, con 50 ml de solución salina fisiológica.

15 Esta solución para infusión que contiene principio activo con una concentración de aproximadamente 0,2 µg/ml se infunde en el transcurso de 120 minutos mediante un perfusor en la arteria inguinal. Esto se corresponde con una dosis única de 10 µg de alprostadil, que se administra con una velocidad de infusión de aproximadamente 0,42 ml/min o de aproximadamente 83 ng/min.

Ejemplo 7:

Se diluyen dos ampollas de un concentrado de alprostadil etanólico, que contiene 40 µg de alprostadil disuelto en 2 ml de etanol anhidro, con 50 ml de solución salina fisiológica.

25 Esta solución para infusión que contiene principio activo con una concentración de aproximadamente 0,8 µg/ml se infunde en el transcurso de 120 minutos mediante un perfusor en la arteria inguinal. Esto se corresponde con una dosis única de 40 µg de alprostadil, que se administra con una velocidad de infusión

30

de aproximadamente 0,433 ml/min o de aproximadamente 333 ng/min.

Ejemplo 8:

5

Se diluye una ampolla de un concentrado de alprostadil etanólico, que contiene 20 µg de alprostadil disuelto en 1 ml de etanol anhidro, con 250 ml de solución salina fisiológica. De esta solución para infusión que contiene principio activo con una concentración de aproximadamente 0,08 µg/ml, se infunden 125,5 ml en el transcurso de 360 minutos mediante una bomba de infusión en la arteria inguinal. Esto se corresponde con una dosis de 10 µg de alprostadil, que se administra con una velocidad de infusión de aproximadamente 0,35 ml/min o de aproximadamente 27,8 ng/min.

Ejemplo 9:

Se diluyen dos ampollas de un concentrado de alprostadil etanólico, que contiene 40 µg de alprostadil disuelto en 2 ml de etanol anhidro, con 100 ml de solución salina fisiológica. Esta solución para infusión que contiene principio activo con una concentración de aproximadamente 0,4 µg/ml se infunde en el transcurso de 12 horas mediante una bomba de infusión en la arteria inguinal. Esto se corresponde con una dosis de 40 µg de alprostadil, que se administra con una velocidad de infusión de aproximadamente 0,142 ml/min o de aproximadamente 55 ng/min.

Ejemplo 10:

30

Se diluye una ampolla de un concentrado de alprostadil

etanólico, que contiene 20 µg de alprostadil disuelto en 1 ml de etanol anhidro, con 50 ml de solución salina fisiológica.

De esta solución para infusión que contiene principio activo con una concentración de aproximadamente 0,4 µg/ml, se infunden

- 5 12,75 ml en el transcurso de 60 minutos mediante un perfusor en la arteria inguinal. Esto se corresponde con una dosis única de 5 µg de alprostadil, que se administra con una velocidad de infusión de aproximadamente 0,21 ml/min o de aproximadamente 83 ng/min.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica líquida en forma de un concentrado para la preparación de una solución para infusión,
5 que contiene, especialmente que está constituida por, alprostadil (prostaglandina E1) como principio activo, disuelto en un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable o en una mezcla de disolventes de al menos un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable y agua, para uso en el
10 tratamiento de enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) mediante infusión intrarterial (i.a.).
2. Composición según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP)
15 en los estadios IIb, III y/o IV según la clasificación de Fontaine.
3. Composición según una de las reivindicaciones 1 o 2 para uso para una administración en la(s) arteria(s) ilíaca(s),
20 arteria(s) fibular(es), arteria(s) femoral(es), arteria(s) poplítea(s) y/o arteria(s) inguinal(es).
4. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 3 para uso una vez al día, en una dosis total de 5 a 40 µg,
25 especialmente 10 a 20 µg, de alprostadil por día.
5. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 4 para uso con una tasa de suministro correspondiente como máximo a 0,8 g de disolvente orgánico, especialmente de etanol, por
30 hora.

6. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que la proporción del disolvente orgánico en la mezcla de disolventes es al menos el 1 % en peso referido a la cantidad total de la mezcla de disolventes, y/o por que la
- 5 proporción del disolvente orgánico en la mezcla de disolventes es al menos el 40 % en peso o al menos el 80 % en peso referido a la cantidad total de la mezcla de disolventes.
7. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 6,
- 10 caracterizada por que la proporción de agua total en la mezcla de disolventes, especialmente en una mezcla con etanol anhidro y/o etanol al 96 % como disolvente, se encuentra en el intervalo del 10 al 60 % en peso de H₂O, preferiblemente del 20 al 60 % en peso de H₂O, especialmente del 45 al 55 % en peso
- 15 de H₂O, preferiblemente al 50 % en peso de H₂O, referido a la cantidad total de la mezcla de disolventes.
8. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que el disolvente orgánico, especialmente
- 20 cada uno, es especialmente completamente miscible con agua o por que la mezcla de disolventes es una solución monofásica verdadera de al menos un disolvente orgánico y agua.
9. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 8,
- 25 caracterizada por que el disolvente orgánico se selecciona del grupo de propilenglicol, 1,3-butanodiol, acetato de etilo, isosorbida de dimetilo, 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, en donde como disolvente
- 30 orgánico se prefieren especialmente etanol al 96 % PhEur (95,1-96,9 % (v/v)) y/o etanol anhidro PhEur (mín. 99,5 % (v/v)) o

etanol absoluto.

10. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que la composición está libre de
5 ciclodextrinas, especialmente libre de α -ciclodextrina y/o β -ciclodextrina.
11. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que la composición está libre de otros
10 constituyentes, excipientes o aditivos, especialmente libre de sales y/o aditivos de isotonización.
12. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada por que el alprostadil está contenido a una
15 concentración de 1-1000 $\mu\text{g/ml}$, preferiblemente 5-750 $\mu\text{g/ml}$, especialmente 20-500 $\mu\text{g/ml}$.
13. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada por que es un concentrado para la preparación de
20 una solución para infusión lista para uso para administración parenteral, especialmente mediante una etapa de dilución con una solución de vehículo adecuado, o se elabora como concentrado para la preparación adicional de una solución para infusión lista para uso diluida para administración parenteral.
25
14. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada por que está envasada en ampollas de vidrio, viales de vidrio, cartuchos o jeringas precargadas.
- 30 15. Kit de piezas que comprende la composición según una de las reivindicaciones 1 a 13, contenida en una ampolla de vidrio

cerrada, un vial de vidrio, un cartucho o una jeringa precargada.

16. Solución para infusión lista para uso que puede obtenerse
5 mediante dilución de la composición según una de las
reivindicaciones 1 a 15 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
10 ejemplo solución de Ringer o solución de Ringer-lactato,
especialmente en una relación de 1:10 a 1:250, preferiblemente
1:50, para uso en el tratamiento de enfermedad arterial
oclusiva periférica (EAOP) mediante infusión intrarterial
(i.a.).

15

17. Solución para infusión según la reivindicación 16, en la
que el alprostadil está contenido a una concentración de 0,04
a 2 µg/ml, preferiblemente 0,05 a 1 µg/ml, especialmente 0,08
a 0,8 µg/ml.

20

18. Solución para infusión según las reivindicaciones 16 o 17
para uso en el tratamiento de enfermedad arterial oclusiva
periférica (EAOP) en los estadios IIb, III y/o IV según la
clasificación de Fontaine.

25

19. Solución para infusión según una de las reivindicaciones
16 a 18 para uso para una administración en la(s) arteria(s)
ilíaca(s), arteria(s) fibular(es), arteria(s) femoral(es),
arteria(s) poplítea(s) y/o arteria(s) inguinal(es).

30

20. Solución para infusión según una de las reivindicaciones

16 a 19 para uso en una dosis total de 5 a 40 µg, especialmente 10 a 20 µg, de alprostadil por día.

21. Solución para infusión según una de las reivindicaciones

5 16 a 20 para uso una vez al día.

22. Solución para infusión según una de las reivindicaciones 16 a 21 para uso en una dilución de la composición según una de las reivindicaciones 1 a 15 de 1 ml del concentrado en 50
10 ml de solución isotónica de cloruro sódico.

23. Solución para infusión según una de las reivindicaciones 16 a 22 para uso con una tasa de suministro correspondiente como máximo a 0,8 g de disolvente orgánico, especialmente de
15 etanol, por hora.

24. Solución para infusión según una de las reivindicaciones 16 a 23 para uso con una tasa de suministro de 20-500 ng de alprostadil por minuto.

20

25. Solución para infusión según una de las reivindicaciones 16 a 24 para uso con una velocidad de infusión de 0,1 a 1 ml de solución para infusión/min.

25

26. Uso de una composición farmacéutica líquida en forma de un concentrado para la preparación de una solución para infusión, que contiene, especialmente que está constituida por, alprostadil (prostaglandina E1) como principio activo, disuelto en un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable
30 o en una mezcla de disolventes de al menos un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable y agua, para la

preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) mediante infusión intrarterial (i.a.).

- 5 27. Uso de una solución para infusión lista para uso, que puede obtenerse mediante dilución de la composición según una de las reivindicaciones 1 a 15 con una solución de vehículo adecuada, especialmente con solución acuosa isotónica, preferiblemente con solución salina fisiológica, solución
- 10 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 1:250, preferiblemente de 1:50, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad arterial oclusiva periférica
- 15 (EAOP) mediante infusión intrarterial (i.a.).

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, especialmente que está constituida por, alprostadil (prostaglandina E1) como principio activo, disuelto en un disolvente orgánico
10 farmacéuticamente aceptable o en una mezcla de disolventes de al menos un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable y agua, para uso en el tratamiento de enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) mediante infusión intrarterial (i.a.).