



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2234614 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/24 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/724 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.03.04
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.10.17
(86)	Europeisk søknadsnr	08863830.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.12.22
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.10.06
(30)	Prioritet	2007.12.21, AT, 21072007
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Utpekte samarbeidende stater Innehaver	AL BA MK RS AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Wilhelminenstrasse 91/II f/B 4, 1160 Wien, Østerrike
(72)	Oppfinner	WIDMANN, Rudolf Stefan, Wintergasse 85/1B, A-3002 Purkersdorf, Østerrike
(74)	Fullmektig	Murgitroyd & Company, 165-169 Scotland Street, GB-G58PL GLASGOW, Storbritannia

(54)	Benevnelse	Farmasøytisk sammensetning for parenteral administrasjon av en ultrakort virksom beta-adrenoceptor-antagonist
(56)	Anførte publikasjoner	CN-A- 1 827 109, WO-A-02/076446, WO-A-03/028718, WO-A-2007/012974 WO-A-85/04580, WO-A-94/12217 LOFTSSON THORSTEINN ET AL: "CYCLODEXTRINS IN DRUG DELIVERY" EXPERT OPINION ON DRUG DELIVERY, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, Bd. 2, Nr. 2, 1. März 2005 (2005-03-01), Seiten 335-351, XP008075998 ISSN: 1742-5247 PITHA J ET AL: "Drug solubilizers to aid pharmacologists: Amorphous cyclodextrin derivatives" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, Bd. 43, Nr. 6, 1. Januar 1988 (1988-01-01), Seiten 493-502, XP023720898 ISSN: 0024-3205 [gefunden am 1988-01-01] RAJEWSKI R A ET AL: "PHARMACEUTICAL APPLICATIONS OF CYCLODEXTRINS. 2. IN VIVO DRUG DELIVERY" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, Bd. 85, Nr. 11, 1. November 1996 (1996-11-01), Seiten 1142-1169, XP000629515 ISSN: 0022-3549 REN X ET AL: "SEPARATION OF CHIRAL BASIC DRUGS WITH SULFOBUTYL-BETA-CYCLODEXTRIN IN CAPILLARY ELECTROPHORESIS" CHROMATOGRAPHIA, WIESBADEN, DE, Bd. 50, Nr. 5/06, 1. September 1999 (1999-09-01), Seiten 363-368, XP008061808 ISSN: 0009-5893

Farmasøytisk sammensetning for parenteral administrasjon av en ultrakort virksom beta-adrenoceptor-antagonist

- Den foreliggende oppfinnelsen gjelder en farmasøytisk sammensetning til parenteral
- 5 administrasjon av en ultrakort virksom β -adrenoceptor-antagonist i form av en løsning ifølge kravene og anvendelse av et cyclodekstrin og/eller et funksjonelt cyclodekstrin-derivat for å øke stabiliteten i en ultrakort virksom β -adrenoceptor-antagonist i en lagerstabil vannholdig løsning som er egnet til parenteral administrasjon ifølge kravene.
- 10 Ultrakort virksomme β -adrenoceptor antagonister som esmolol-hydroklorid, landiolol-hydroklorid (to kardio-selektive β_1 -blokkere), og flestolol-hydroklorid blir på grunn av deres svært korte eliminasjonshalvtid brukt i form av parenterale formuleringer fremfor alt i anestesi og i akutt- og intensivmedisin.
- 15 For den foreliggende oppfinnelsens formål forstås „ultrakort virksom“ som et virkestoff som har en eliminasjonshalvtid som er mindre enn tiden for β_1 -blokkeren Metoprolol (halvtid $t_{1/2}$ = 90 minutter). Særlig er eliminasjonshalvtiden for den β -adrenoceptor-antagonisten som brukes i oppfinnelsen foretrukket mindre enn 20 minutter.
- 20 Et problem ved dette er på den ene side disse virkestoffenes lave stabilitet i vannholdige løsninger, fordi de spaltes hydrolytisk til fri syre og alkohol (i tilfellet esmolol til ren syre og metanol) [f.eks.: Baaske DM, Dykstra SD, Wagenknecht DM, Karnatz NN Stability of esmolol hydrochloride in intravenous solutions. Am J Hosp Pharm. 1994 Nov 1;51(21):2693-6.; Tamotsu Yasuda, Hiroyuki Kamiya, Yoko Tanaka, Go Watanabe, Ultra-short-acting
- 25 cardioselective beta-blockade attenuates postischemic cardiac dysfunction in the isolated rat heart, Eur J Cardiothorac Surg 2001;19:647-652].
- På den annen side er den virkestoffkonsentrasjonen som skal brukes til administrasjon for eksempel ved esmolol så høy at disse løsningene ofte er hypertone. Dessuten blir det i
- 30 mange tilfeller også tilsatt alkohol i konsentrasjoner på rundt 25% for å stabilisere disse løsningene. På grunn av disse formuleringstekniske problemene er anvendelsen av esmolol i intensivmedisin forbundet med ytterligere risiko.
- Kommersielt tilgjengelig landiolol derimot finnes for eksempel for tiden overhodet kun i faste
- 35 formuleringer, som først må oppløses før de brukes i intensivmedisin, noe som kan føre til unødig tidstap. Frysetørkede sammensetninger som inneholder landiolol er kjent fra CN 1827109A.

Forsøk på å løse de problemene som er nevnt for esmolol omfatter tilsetning av dekstrose [Wiest DB, Garner SS, Childress LM., Stability of esmolol hydrochloride in 5% dextrose injection. Am J Health Syst Pharm. 1995 Apr 1;52(7):716-8.], innstilling av pH-verdien på < 6 [Rosenberg LS, Hostetler CK, Wagenknecht DM, Aunet DA., An accurate prediction of the pH change due to degradation: correction for a "produced" secondary buffering system. Pharm Res. 1988 Aug;5(8):514-7.] og tilsetning av propylenglykol i høye konsentrasjoner [http://www.rxlist.com/cgi/generic3/esmolol.htm].

WO 85/04580 beskriver løsninger av esmolol i en vektandel på 0,1% til 30%, som blant annet inneholder en buffer og etanol i en andel på 5 til 60%.

I krav 1 gjør EP 0 403 578 B1 krav på en injiserbar, vannholdig sammensetning til behandling av hjertetilstander, som omfatter en effektiv mengde esmolol (hydroklorid) i en andel på 1 mg til 250 mg esmolol/ml løsning og 0,01 til 0,04 M buffer og som har en pH-verdi i området på 4,5 til 5,5.

Den internasjonale anmeldingen WO 02/076446 beskriver en esmolol-løsning som inneholder 0,1 til 500 mg/ml esmolol-hydroklorid, 0,01 til 2 M buffer og 1 til 500 mg/ml av et osmoseinnstillende middel.

Den europeiske patentanmeldingen EP 1 417 962 A beskriver farmasøytiske sammensetninger som består av 30 ml til 70 ml fortynning med en andel på 1500 mg til 3500 mg esmolol eller et farmasøytisk forenlig salt av dette.

Forsøk på å løse de problemene som er nevnt for landiolol er ikke kjent.

Den foreliggende oppfinnelsens oppgave består i å tilveiebringe en sammensetning til parenteral administrasjon av ultrakort virksomme β -adrenoceptor-antagonister, særlig for injeksjon hhv. infusjon, som på den ene side har en høy lagerstabilitet og på den annen side en osmolaritet som er egnet til administrasjonen. Sammensetningen skal dessuten ha så karskånende egenskaper som mulig, noe som er spesielt viktig ved høye virkestoffkonsentrasjoner (f.eks. i tilfellet esmolol).

Overraskende nok ble det fastslått at anvendelsen av et cyclodekstrin og/eller et funksjonelt cyclodekstrin-derivat som er valgt fra gruppen som består av α -cyclodekstrin, β -cyclodekstrin, γ -cyclodekstrin, (2-hydroksypropyl)- β -cyclodekstrin og (sulfobutyleter)-7 β -cyclodedekstrin for å øke stabiliteten på en ultrakort virksom β -adrenoceptor-antagonist som er valgt fra gruppen som består av esmolol, landiolol, flestolol og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette i

en lagerstabil vannholdig løsning som er egnet til parenteral administrasjon, løser oppfinnelsens oppgave på en fremragende måte.

I dette aspektet ved den foreliggende oppfinnelsen kan løsningen også inneholde ytterligere
5 hjelpestoffer, særlig buffere, konserveringsmidler, organiske løsemidler som er blandbare med vann, salter, sukkeralkohol og/eller sukker.

I et ytterligere aspekt gjelder den foreliggende oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning til parenteral administrasjon av en ultrakort virksom β -adrenoceptor-antagonist i form av en
10 lagerstabil løsning, som i det vesentlige består av

- a) en ultrakort virksom β -adrenoceptor-antagonist som er valgt fra gruppen som består av esmolol, landiolol, flestolol og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette
- b) vann og
- c) et cyclodekstrin og/eller et funksjonelt cyclodekstrin-derivat som er valgt fra gruppen
15 som består av α -cyclodekstrin, β -cyclodekstrin, γ -cyclodekstrin, (2-hydroksypropyl)- β -cyclodekstrin og (sulfobutyleter)-7 β -cyclodedekstrin.

DE 42 07 922 A1 og US 2004/0053894 beskriver generelt anvendelsen av cyclodekstrin i farmasøytiske sammensetninger. Videre blir anvendelsen av cyclodekstrin i farmasøytiske
20 sammensetninger beskrevet i WO 2003/033025 A2, US 2003/0216349 A1 og i Ikeda et al., J Pharm Sci. 2004, 93(7), 1659-1671.

Det ble fastslått at stabiliteten på ultrakort virksomme β -adrenoceptor antagonist i ren vannholdig løsning kan økes betydelig ved tilsetning av cyclodekstrin og/eller et funksjonelt
25 cyclodekstrin-derivat.

Overraskende nok er dessuten ultrakort virksomme β -adrenoceptor-antagonist-løsninger, som kun består av den ultrakort virksomme β -adrenoceptor-antagonisten, cyclodekstrin og vann, også uten at det finnes ytterligere hjelpestoffer (som f.eks. de buffere som er kjent i
30 teknikken eller midler som innstiller osmolariteten) tilstrekkelig lagerstabile og egnet til administrasjon med hensyn til de osmolære egenskapene. Dette gjelder særlig i pH-området fra 3 til 7,5 hhv. spesielt foretrukket 5 til 7.

Med begrepet „lagerstabil“ forstås for den foreliggende oppfinnelsens formål en vannholdig
35 løsning, som til forskjell fra en løsning som fremstilles av et frysetørket produkt ved å oppløse dette, kan oppbevares over et lengre tidsrom uten at det skjer en nevneverdig nedbrytning av det virkestoffet den inneholder. Som „lagerstabile“ forstås særlig vannholdige løsninger hvor mindre enn 5% av virkestoffet er nedbrutt etter en måned.

Løsningens pH-verdi er, som allerede nevnt ovenfor, foretrukket 3 til 7,5, særlig foretrukket 5 til 7.

Konsentrasjonen av cyclodekstrin hhv. cyclodekstrin-derivat i løsningen er da foretrukket
5 0,1% til 20% (w/v), foretrukket 0,25% til 7% (w/v), særlig foretrukket 0,5% til 4%.

Cyclodekstrin hhv. det funksjonelle cyclodekstrin-derivatet velges foretrukket fra gruppen som består av α -cyclodekstrin, β -cyclodekstrin, γ -cyclodekstrin, funksjonelle derivater av disse og
blandinger av disse.

10

Med „funksjonelle cyclodekstrin-derivater" forstås (2-hydroksypropyl)- β -cyclodekstrin og (sulfobutyleter)-7 β -cyclodekstrin.

15

Den ultrakort virksomme β -adrenoceptor-antagonisten som brukes i sammensetningen ifølge oppfinnelsen er et virkestoff som er valgt fra gruppen som består av esmolol, landiolol og flestolol.

20

Konsentrasjonen av den ultrakort virksomme β -adrenoceptor-antagonisten hhv. saltet av denne i løsningen kan alt etter den β -adrenoceptor-antagonisten som anvendes være 0,1% til 30%.

25

Foretrukne konsentrasjoner i tilfellet esmolol hhv. esmololsalter er 1 til 20%.
Foretrukne konsentrasjoner i tilfellet landiolol hhv. landiololsalter er 1 til 20%.
Foretrukne konsentrasjoner i tilfellet flestolol hhv. flestololsalter er 0,1 til 10%.

Løsningen har foretrukket en osmolaritet på 270 mosmol/l til 310 mosmol/l, særlig foretrukket 280 mosmol/l til 300 mosmol/l. Dette tilsvarer en isoton løsning.

30

I tilfellet esmolol foreligger sammensetningen ifølge oppfinnelsen foretrukket i form av en salgsenhet, valgt fra gruppen som består av

35

- 1 ml løsning som inneholder 10-20 mg esmolol eller et salt av dette
- 2 ml løsning som inneholder 10-100 mg esmolol eller et salt av dette
- 5 ml løsning som inneholder 50-500 mg esmolol eller et salt av dette
- 10 ml løsning som inneholder 50-5000 mg, særlig 2500 mg esmolol eller et salt av dette
- 50 ml løsning som inneholder 50-5000 esmolol eller et salt av dette
- 100 ml løsning som inneholder 50-5000 mg esmolol eller et salt av dette
- 250 ml løsning som inneholder 50-5000 mg esmolol eller et salt av dette.

I vanlige produkter kan en 10 ml løsning som inneholder 100 mg esmolol brukes umiddelbart for injeksjon som „ferdig-til-bruk“-produkt. Vanlige sammensetninger med høyere andeler av esmolol (særlig 10 ml/2500 mg esmolol) må fortynnes før de administreres. På grunn av deres karskånende egenskaper kan derimot løsninger ifølge oppfinnelsen også med høyere konsentrasjoner av esmolol brukes som „ferdig-til-bruk“-produkter.

- I tilfellet landiolol hhv. flestolol foreligger sammensetningen ifølge oppfinnelsen foretrukket i form av en salgsenhet, valgt fra gruppen som består av
- 1 ml løsning som inneholder 5-20 mg landiolol hhv. flestolol eller et salt av disse
 - 10 - 2 ml løsning som inneholder 5-100 mg landiolol hhv. flestolol eller et salt av disse
 - 5 ml løsning som inneholder 10-500 mg landiolol hhv. flestolol eller et salt av disse
 - 10 ml løsning som inneholder 10-5000 mg landiolol hhv. flestolol eller et salt av disse
 - 25 ml løsning som inneholder 25-2500 mg landiolol hhv. flestolol eller et salt av disse
 - 50 ml løsning som inneholder 50-5000 mg landiolol hhv. flestolol eller et salt av disse
 - 15 - 100 ml løsning som inneholder 50-5000 mg landiolol hhv. flestolol eller et salt av disse
 - 250 ml løsning som inneholder 50-5000 mg landiolol hhv. flestolol eller et salt av disse.

I vanlige produkter som inneholder landiolol finnes 50 mg landiolol som tørrsubstans. Disse produktene må dannes til en løsning før injeksjonen.

I sammensetningene med landiolol ifølge oppfinnelsen foreligger landiolol derimot allerede stabilt i løsning. Rent generelt kan det på grunn av de blodkarskånende egenskapene i sammensetningene ifølge oppfinnelsen brukes forholdsvis høyere konsentrasjoner av den respektive ultrakort virksomme β -adrenoceptor-antagonisten enn i hittil aktuelle formuleringer.

Fremstillingen av sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan skje på kjent måte ved å blande og deretter løse opp de respektive ingrediensene.

Sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan særlig brukes til fremstilling av et medikament for å senke ventrikkelfrekvensen hos pasienter med atrieflimmer, atrieflutter og ved sinustakykardi, ved atrioventrikulær og ved A-V-knute-takykardi, ved takykardi supra- og ventrikulære arytmier, ved takykardi og/eller hypertoni før, under og etter operasjoner og i andre nødstilfeller, til profylakse og terapi av perioperative iskemier, til terapi av ustabil angina pectoris og akutt myokardinfarkt.

I det følgende blir oppfinnelsen nærmere forklart ved hjelp av eksempler på utførelsesformer og figurer.

Her viser figur 1 den påskyndede nedbrytningen av en 5%-esmolol-referanseløsning og sammensetninger ifølge oppfinnelsen ved 75°C.

Figur 2 viser frysetørkingens innflytelse på den påskyndede nedbrytningen av esmolol-cyclodekstrin-komplekser i vann ved 75°C.

- 5 Videre viser figur 3 innflytelsen fra konsentrasjonen av α -cyclodekstrin på esmolols stabilitet ved 75°C.

I figur 4 vises hydroksypropyl- β -cyclodekstrins innflytelse på esmolols stabilitet ved 75°C.

Figur 5 viser innflytelsen fra α -cyclodekstrin i stigende konsentrasjoner på landiolols stabilitet i vannholdig løsning ved 70°C.

- 10 Figur 6 viser innflytelsen fra 2-hydroksypropyl- β -cyclodekstrin i stigende konsentrasjoner på landiolols stabilitet i vannholdig løsning ved 70°C.

Figur 7 viser innflytelsen fra γ -cyclodekstrin i stigende konsentrasjoner på landiolols stabilitet i vannholdig løsning ved 70°C.

Figur 8 viser pH-verdiens innflytelse på landiolols stabilitet i vannholdig løsning ved 70°C.

- 15 Figur 9 viser innflytelsen fra cyclodekstriner (2%; w/v), hvor landiolol ble innlagret ved hjelp av konsentrert suspensjon, på stabiliteten i vannholdige landiolol-løsninger på 0,25% (w/v) ved 70°C.

EKSEMPEL 1:

20

Fremstilling av (2-hydroksypropyl)- β -cyclodekstrin-esmolol-komplekser

En 5% esmolol-løsning ble tilsatt en ekvimolar mengde av (2-hydroksypropyl)- β -cyclodekstrin og rørt i 6 timer.

25

EKSEMPEL 2:

Fremstilling av α - og γ -cyclodekstrin-esmolol-komplekser

- 30 En 5% esmolol-løsning ble respektive tilsatt en ekvimolar mengde av α -cyclodekstrin (Cavamax W6 Pharma, produsent fa. Wacker Chemie AG) (eksempel 2a) hhv. γ -cyclodekstrin (Cavamax W8 Pharma, produsent fa. Wacker Chemie AG) (eksempel 2b) og rørt i 18 timer.

- 35 EKSEMPEL 3:

Fremstilling av cyclodekstrin-esmolol-komplekser

Eksempel 3a:

Esmolol og α -cyclodekstrin blir i en sluttkonsentrasjon på 5% (w/v) (esmolol) hhv. 14% (w/v) (α -cyclodekstrin) oppløst i vann for injeksjonsformål og rørt ved romtemperatur i 24 timer.

5

Eksempel 3b:

Esmolol og valgfritt i tillegg α -cyclodekstrin blir i en sluttkonsentrasjon på 5% (w/v) (esmolol) hhv. 14%, 7%, 4%, 2%, 1% og 0% (w/v) (α -cyclodekstrin) oppløst i vann for injeksjonsformål og rørt ved romtemperatur i 24 timer.

10

Eksempel 3c:

Esmolol og valgfritt i tillegg hydroksypropyl- β -cyclodekstrin blir i en sluttkonsentrasjon på 5% (w/v) (esmolol) hhv. 7% og 0% (w/v) (hydroksypropyl- β -cyclodekstrin) oppløst i vann for injeksjonsformål og rørt ved romtemperatur i 24 timer.

15

EKSEMPEL 4 - Sammenligningseksempel:

20 *Fremstilling av en state-of-the-art 5% esmolol-løsning for injeksjon*

Ifølge den oppskriften som er oppført i tabell 1 ble det fremstilt en parenteral esmolol-løsning.

Tabell 1 Sammensetning av den parenterale esmolol-løsningen

25

Substanser	Mengde
Esmolol HCl	500 mg
Natrium-acetat	34 mg
Iseddik	3,674 mg
Propylenglykol	518 mg
Etanol	402 mg
HCl eller NaOH for pH 3,5 - 5,5	q.s.
Vann	ad 10 ml

EKSEMPEL 5:

Undersøkelser om stabilitet i parenterale esmolol-løsninger

30 Med de løsningene som er beskrevet i eksemplene 1 til 3 ble det gjennomført påskyndede

stabilitetstester ved en temperatur på 75°C. Etter 0, 24, 45 og 70 timer ble det tatt prøver som ble fortynnet med destillert vann (20 µl prøve + 180 µl vann). Den påskyndede nedbrytningen ble bestemt ved hjelp av HPLC som følger:

- 5 For den kvalitative og kvantitative analytikken ble det brukt et HPLC-apparat Hitachi Elite LaChrom med diode-array-detektor og en Waters Nova-Pak-søyle C18 4 µm 3,9x150 mm. Den mobile fasen besto av (A) H₃PO₄ (10g/l) i vann, med trietylamin (TEA) innstilt på pH 2,35 og (B) acetonitril. Den anvendte gradienten er oppført i tabell 2.

10 **Tabell 2** HPLC-metode

Tid (min)	A (%)	B (%)
0	82	18
7	82	18
8	60	40
13	60	40
14	70	30
20	70	30
Tid (min)	A (%)	B (%)
21	82	18
30	82	18

- Flytraten var 1 ml/minutt, injeksjonsvolumet 20 µl. Deteksjonen av esmolol hydroklorid skjedde ved 274 nm. Retensjonstiden for esmolol-hydroklorid var gjennomsnittlig 3,9 minutter, retensjonstiden for hovednedbrytningsproduktet („Forurensning A“ i tabell 3 nedenfor) 1,7 minutter. For å bestemme nedbrytningen ble forholdet mellom hovednedbrytningsproduktet og resterende esmolol-hydroklorid beregnet og angitt i prosent („Esmolol nedbrutt (%)“).
- 15

- Resultatene fra disse studiene viste en avgjørende øket stabilitet for de løsningene som inneholdt cyclodekstrin:
- 20

- I figur 1 vises den påskyndede nedbrytningen ved 75°C av 5% esmolol-referanseløsning og esmolol-cyclodekstrin-komplekser i vann [(◇) 5% esmolol sammenligningsløsning med 0% cyclodekstrin - eksempel 3b; (X) 5% esmolol + γ-cyclodekstrin - eksempel 2b); (■) 5% esmolol + (2-hydroksypropyl)-β-cyclodekstrin - eksempel 1); (▲) 5% esmolol + α-cyclodekstrin - eksempel 2a]. Verdiene er middelerverdier fra 3 forsøk ± S.D.
- 25

I figur 2 vises innflytelsen fra frysetørrking på den påskyndede nedbrytningen av esmolol-

cyclodekstrin-komplekser i vann ved 75°C [(◇) 5% esmolol sammenligningsløsning med 0% cyclodekstrin - eksempel 3b; (X) 5% esmolol i 14% α-cyclodekstrin-løsning uten frysetørking - eksempel 3a; (■) 5% esmolol + α-cyclodekstrin - eksempel 2a med påfølgende frysetørking og rekonstitusjon i vann]. Verdiene er middelverdier fra 3 forsøk ± S.D.

5

I figur 3 vises innflytelsen fra konsentrasjonen av α-cyclodekstrin på stabiliteten i en vannholdig 5% esmolol-løsning ved 75°C [(Δ) 5% esmolol sammenligningsløsning med 0% α-cyclodekstrin - eksempel 3b; (+) 5% esmolol + 1% α-cyclodekstrin - ifølge eksempel 3b; (o) 5% esmolol + 2% α-cyclodekstrin - ifølge eksempel 3b; (■) 5% esmolol + 4% α-cyclodekstrin - ifølge eksempel 3b; (▲) 5% esmolol + 7% α-cyclodekstrin - ifølge eksempel 3b; (●) 5% esmolol + 14% α-cyclodekstrin - ifølge eksempel 3b;]. Verdiene er middelverdier fra 3 forsøk ± S.D.

I figur 4 vises innflytelsen fra hydroksypropyl-β-cyclodekstrin på stabiliteten i en vannholdig 5% esmolol-løsning ved 75°C [(■) 5% esmolol sammenligningsløsning med 0% hydroksypropyl-β-cyclodekstrin - eksempel 3c; (o) 5% esmolol + 7% hydroksypropyl-β-cyclodekstrin - ifølge eksempel 3c]. Verdiene er middelverdier fra 3 forsøk ± S.D.

EKSEMPEL 6:

20

Lagerstabilitet på esmolol-cyclodekstrin-komplekser

Tabell 3 viser lagerstabiliteten på esmolol-cyclodekstrin-komplekser (eksempel 3a) sammenlignet med en state-of-the-art-formulering (eksempel 4) ved hjelp av økning av nedbrytningsprodukter (= forurensninger).

25

Tabell 3 Stabilitetstester

<i>Stabilitetstester</i> 25 °C/60 % r.h.	Lagringstid			
	0 måneder	6 måneder	0 måneder	6 måneder
<i>Lagerstabilitetstester</i>	Esmolol formulering uten cyclodekstrin (eksempel 4)		Esmolol formulering med cyclodekstrin (eksempel 3a)	
Forurensninger				
FORURENSNING A	0	2,56 ± 0,53	0	1,94 ± 0,06
FORURENSNING B	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
FORURENSNING C	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
FORURENSNING D	n.d.	0,18 ± 0,01	n.d.	n.d.

Ukjente forurensninger	0	$0,37 \pm 0,04$	0	$0,38 \pm 0,02$
Totalt	0	3,11	0	2,24

EKSEMPEL 7:*Bestemmelse av osmolariteten*

5

Osmolariteten hhv. senkningen av frysepunktet i forhold til vann ble bestemt med et Knauer semi-mikro-osmometer. For å kunne bestemme osmolariteten med dette osmometeret, blir prøvene avkjølt i osmometeret til de fryser.

- 10 5% esmolol-løsningen med α -cyclodekstrin ifølge eksempel 3a har en osmolaritet på 290 mosmol/l. Dette tilsvarer en isoton løsning, fordi isotoniens område rekker fra 281 til 297 mosmol/l. Løsninger > 310 mosmol/l ville man betegne som hypertone, løsninger < 270 mosmol/l blir klassifisert som hypotone.

15 EKSEMPEL 8:*Fremstilling og stabilitetstester av cyclodekstrin-landiolol-komplekser*

- Landiolol ble oppløst i rensset vann i en konsentrasjon på 0,25 % (m/v). Deretter ble α -cyclodekstrin (fa. Cyclolab, Budapest), 2-hydroksypropyl- β -cyclodekstrin (fa. CTD Inc, Florida) og γ -cyclodekstrin (fa. ISP, Tyskland) tilsatt i sluttkonsentrasjonene 0%, 0,5%, 1%, 2% og 7% (w/v). Løsningene ble oppvarmet til 70°C og landiolols stabilitet ble bestemt ifølge den HPLC-metoden som er beskrevet i eksempel 5. Deteksjonen av landiolol skjedde da ved 220 nm. Retensjonstiden for landiolol-hydroklorid var gjennomsnittlig 10,5 minutter, retensjonstiden for hovednedbrytningsproduktet 1,4 minutter. For å bestemme nedbrytningen ble forholdet mellom hovednedbrytningsproduktet og resterende landiolol-hydroklorid beregnet og angitt i prosent („Landiolol nedbrutt (%)"). Resultatene fra denne studien vises i figur 5-7. De respektive viste verdiene er middelverdier fra 3 forsøk $\pm$ S.D. Figur 5 viser innflytelsen fra 0% (■), 0,5% (X), 1% (O), 2% (Δ), 4% ($\blacktriangle$) og 7% ($\square$) α -cyclodekstrin på landiolols stabilitet ved 70°C.

Figur 6 viser innflytelsen fra 0% (■), 0,5% (X), 1% (O), 2% (Δ), 4% ($\blacktriangle$) og 7% ($\square$) 2-hydroksypropyl- β -cyclodekstrin på landiolols stabilitet ved 70°C.

- 35 Figur 7 viser innflytelsen fra 0% ($\diamond$), 0,5% ($\square$), 1% (X), 2% (Δ), 4% (■) og 7% (O) γ -cyclodekstrin på landiolols stabilitet ved 70°C.

EKSEMPEL 9:*Evaluering av pH-verdiens innflytelse på landiolols stabilitet*

- 5 Landiolol ble oppløst i renset vann i en konsentrasjon på 0,25 % (w/v). Deretter ble pH-verdien innstilt på 3; 4; 5; 5,5; 6; 6,5; 7 og 8. Løsningene ble oppvarmet til 70°C og landiolols stabilitet ble bestemt ifølge den HPLC-metoden som er beskrevet i eksempel 5 og 8. Resultatene fra denne studien vises i figur 8. Her vises nedbrytningen av landiolol ved pH 3,0 (◇), pH 4,0 (X), pH 5,0 (□), pH 5,5 (Δ), pH 6,0 (▲), pH 6,5 (◆), pH 7,0 (O) og pH 8,0 (■). De
- 10 respektive viste verdiene er middelerverdier fra 3 forsøk ± S.D.

EKSEMPEL 10:

- Stabilitetstester av cyclodekstrin-landiolol-komplekser som ble fremstilt ved hjelp av*
- 15 *konsentrerte suspensjoner*

- Landiolol og α-cyclodekstrin (fa. Cyclolab, Budapest), 2-hydroksypropyl-β-cyclodekstrin (fa. CTD Inc, Florida) hhv. γ-cyclodekstrin (fa. ISP, Tyskland) ble suspendert i renset vann i en konsentrasjon på 10% landiolol (w/v) hhv. 80% cyclodekstrin (w/v) og rørt i to timer ved
- 20 romtemperatur. Etter 5 minutters behandling med ultralyd ble suspensjonene trinnvist fortynnet slik at sluttkonsentrasjonen av landiolol er 0,25% (w/v). Disse løsningene ble inkubert ved 70°C og de uttatte prøvene analysert ved hjelp av den HPLC-metoden som er beskrevet i eksemplene 5 og 8. Resultatene fra denne studien vises i figur 9. Her vises innflytelsen fra 2% α-cyclodekstrin (◆), 2% 2-hydroksypropyl-β-cyclodekstrin (Δ) og 2% γ-
- 25 cyclodekstrin (O) på landiolols stabilitet ved 70°C. De respektive viste verdiene er middelerverdier fra 3 forsøk ± S.D.

EKSEMPEL 11:

- 30 *Blodkarskånende virkning fra cyclodekstrin på intravenøst administrerte ultrakort virksomme β-adrenoceptor-antagonister*

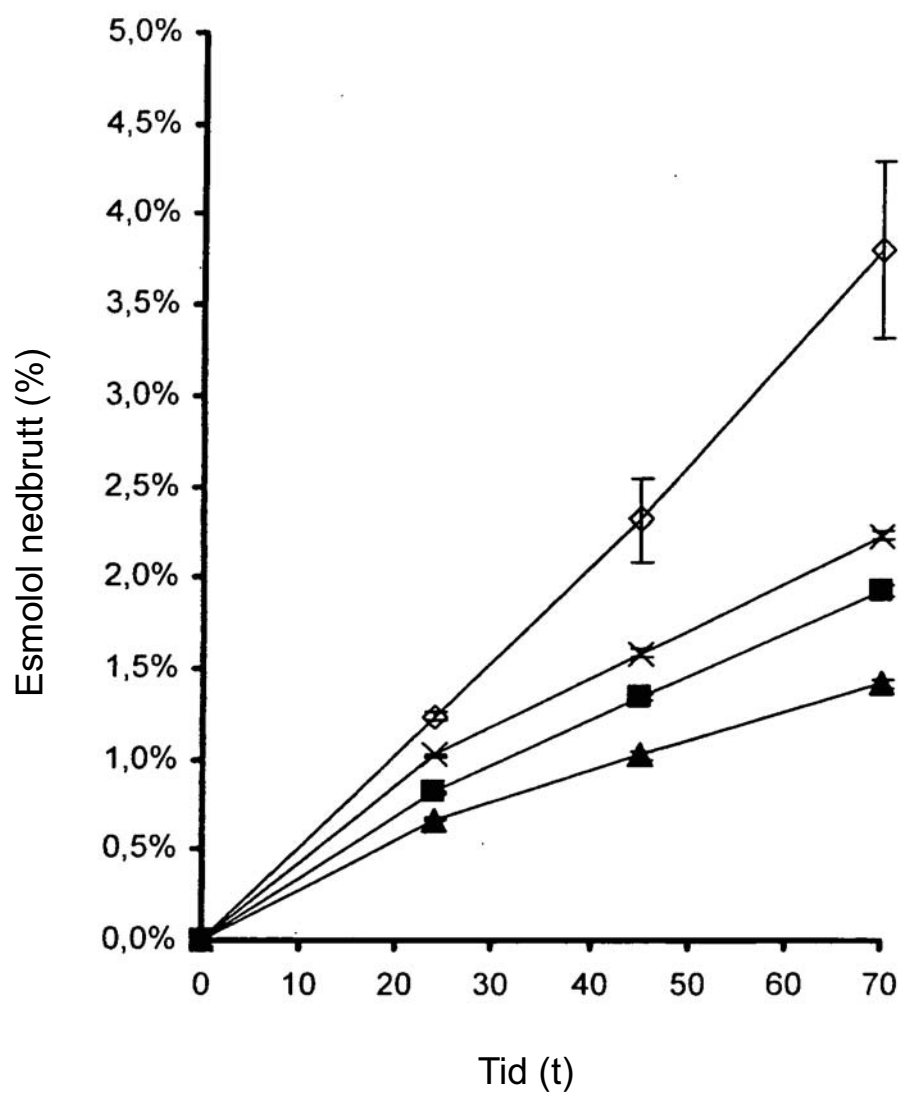
- Løsninger av de nevnte β-adrenoceptor-antagonistene med eller uten cyclodekstrin blir infundert i rotter kronisk over jugularvenen i lengre tid. Det viser seg at de nevnte beta-adrenoceptor-antagonistene i cyclodekstrinholdige løsninger fremkaller betydelig mindre
- 35 endotel- og karskader enn ved bruk av en vanlig løsning.

Patentkrav

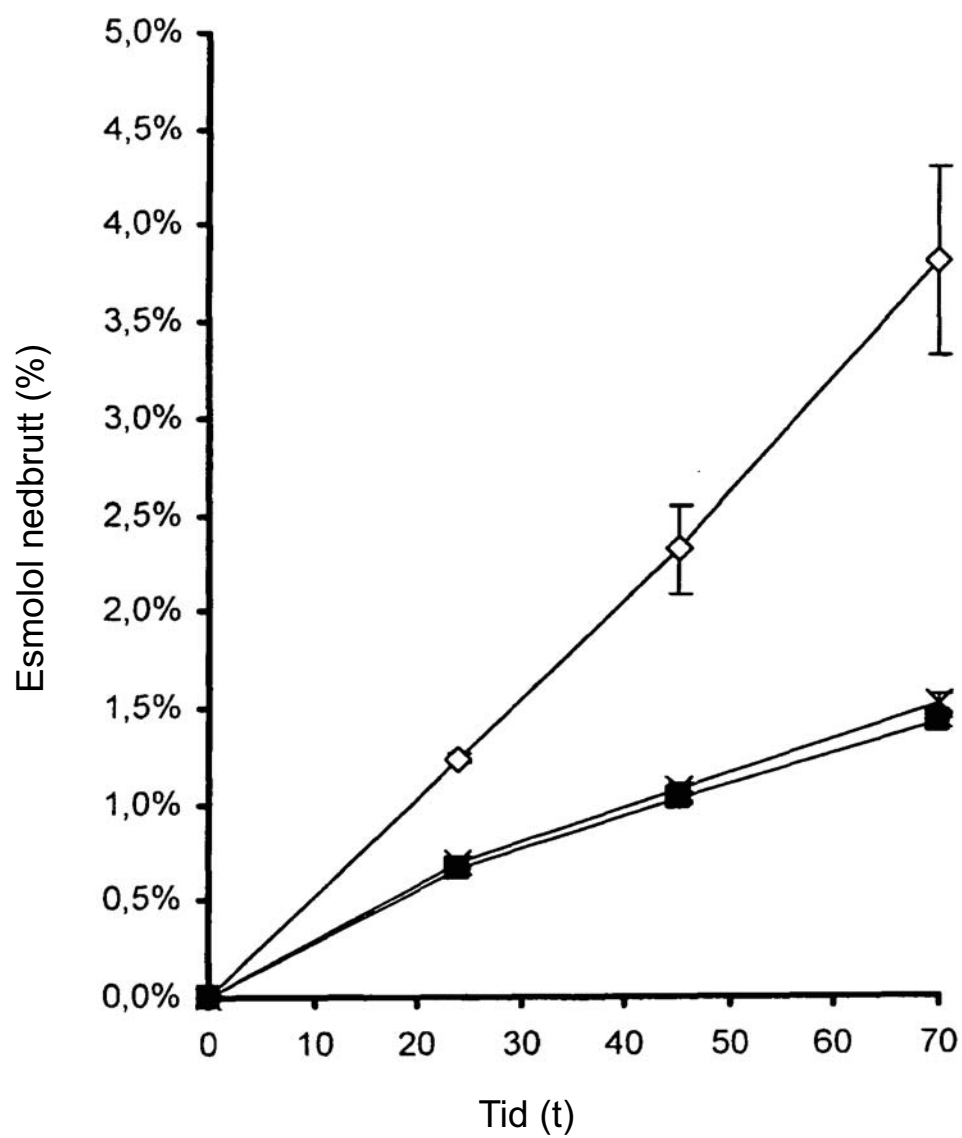
1. Anvendelse av et cyclodekstrin og/eller et funksjonelt cyclodekstrin-derivat som er valgt fra gruppen som består av α -cyclodekstrin, β -cyclodekstrin, γ -cyclodekstrin, (2-hydroksypropyl)- β -cyclodekstrin og (sulfobutyleter)-7 β -cyclodekstrin og blandinger av disse, for å øke stabiliteten i en ultrakort virksom β -adrenoceptor-antagonist, som er valgt fra gruppen som består av esmolol, landiolol, fleistolol eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette i en lagerstabil vannholdig løsning som er egnet til parenteral administrasjon.
2. Farmasøytisk sammensetning til parenteral administrasjon av en ultrakort virksom β -adrenoceptor-antagonist i form av en lagerstabil løsning, som i det vesentlige består av
 - a) en ultrakort virksom β -adrenoceptor-antagonist som er valgt fra gruppen som består av esmolol, landiolol, fleistolol eller et farmasøytisk akseptabelt salt av disse
 - b) vann
 - c) et cyclodekstrin og/eller et funksjonelt cyclodekstrin-derivat som er valgt fra gruppen som består av α -cyclodekstrin, β -cyclodekstrin, γ -cyclodekstrin, (2-hydroksypropyl)- β -cyclodekstrin og (sulfobutyleter)-7 β -cyclodekstrin.
3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2 som inneholder ytterligere hjelpestoffer som er valgt fra buffere, konserveringsmidler, løsemidler som kan blandes med vann, salter, sukkeralkoholer og/eller sukker.
4. Anvendelse eller sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 3, karakterisert ved at pH-verdien i løsningen er 3 til 7,5, foretrukket 5 til 7.
5. Anvendelse eller sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 4, karakterisert ved at konsentrasjonen av cyclodekstrin hhv. det funksjonelle derivatet av dette er 0,1% til 20% (w/v), foretrukket 0,25% til 7% (w/v), spesielt foretrukket 0,5% til 4%.
6. Anvendelse eller sammensetning ifølge ett av de foranstående kravene, karakterisert ved at konsentrasjonen av den ultrakort virksomme β -adrenoceptor-antagonisten hhv. saltet av denne er 0,1% til 30%.
7. Anvendelse eller sammensetning ifølge ett av de foranstående kravene, karakterisert ved at løsningen har en osmolaritet på 270 mosmol/l til 310 mosmol/l, foretrukket 280 mosmol/l til 300 mosmol/l.

8. Anvendelse eller sammensetning ifølge ett av de foranstående kravene, hvor sammensetningen foreligger i form av en salgsenhet som er valgt fra gruppen som består av - 1 ml løsning som inneholder 10-20 mg esmolol eller et salt av dette - 2 ml løsning som inneholder 10-100 mg esmolol eller et salt av dette - 5 ml løsning som inneholder 50-500 mg esmolol eller et salt av dette - 10 ml løsning som inneholder 50-5000 mg, særlig 2500 mg esmolol eller et salt av dette - 50 ml løsning som inneholder 50-5000 esmolol eller et salt av dette - 100 ml løsning som inneholder 50-5000 mg esmolol eller et salt av dette - 250 ml løsning som inneholder 50-5000 mg esmolol eller et salt av dette.
9. Anvendelse eller sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 8, hvor sammensetningen foreligger i form av en salgsenhet som er valgt fra gruppen som består av - 1 ml løsning som inneholder 5-20 mg landiolol eller flestolol eller et salt av disse - 2 ml løsning som inneholder 5-100 mg landiolol eller flestolol eller et salt av disse - 5 ml løsning som inneholder 10-500 mg landiolol eller flestolol eller et salt av disse - 10 ml løsning som inneholder 10-5000 mg landiolol eller flestolol eller et salt av disse - 25 ml løsning som inneholder 24-2500 mg landiolol eller flestolol eller et salt av disse - 50 ml løsning som inneholder 50-5000 mg landiolol eller flestolol eller et salt av disse - 100 ml løsning som inneholder 50-5000 mg landiolol eller flestolol eller et salt av disse - 250 ml løsning som inneholder 50-5000 mg landiolol eller flestolol eller et salt av disse.
10. Anvendelse av en sammensetning ifølge ett av de foranstående kravene til fremstilling av et medikament for å senke ventrikkelfrekvensen hos pasienter med atrieflimmer, atrieflutter og ved sinustakykardi, ved atrioventrikulær og ved A-V-knute-takykardi, ved takykardi supra- og ventrikulære arytmier, ved takykardi og/eller hypertoni før, under og etter operasjoner og i andre nødstilfeller, til profylakse og terapi av perioperative iskemier, til terapi av ustabil angina pectoris og akutt myokardinfarkt.

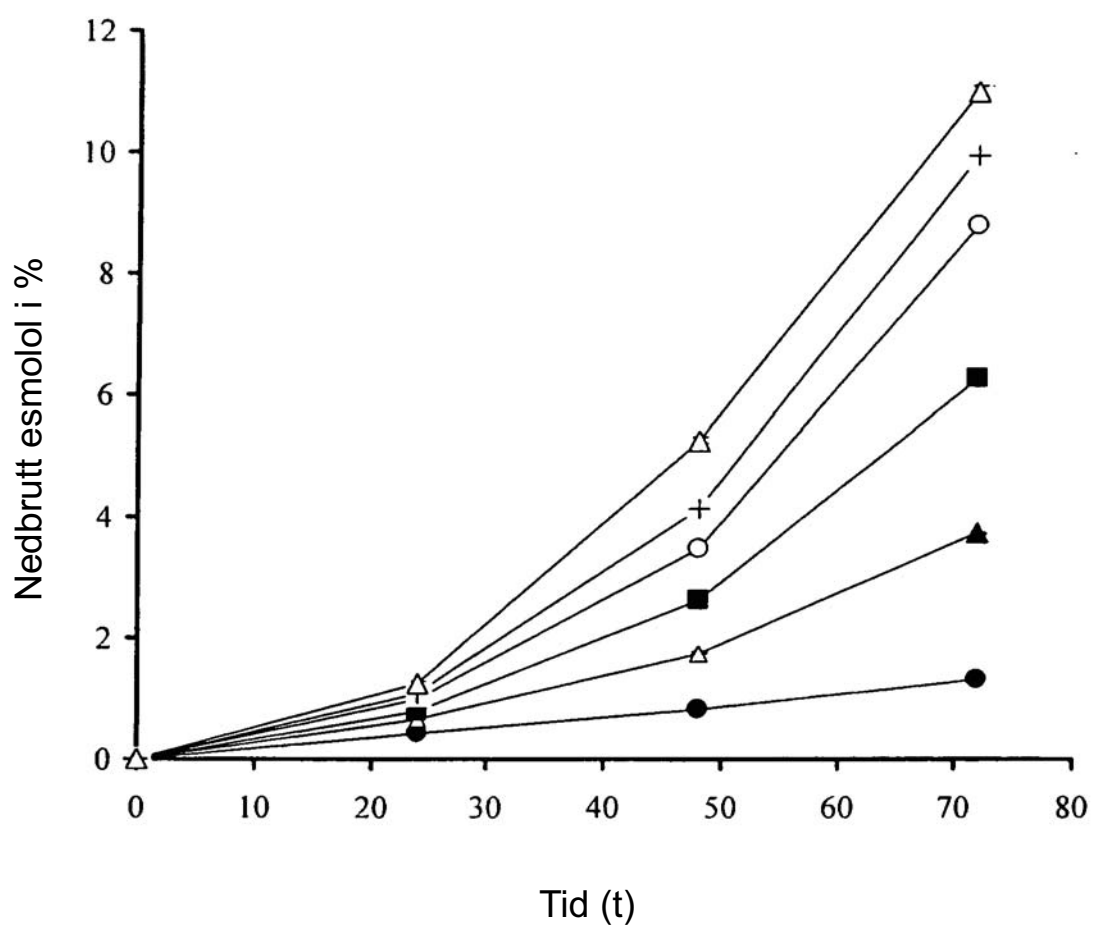
1/9

*Fig. 1*

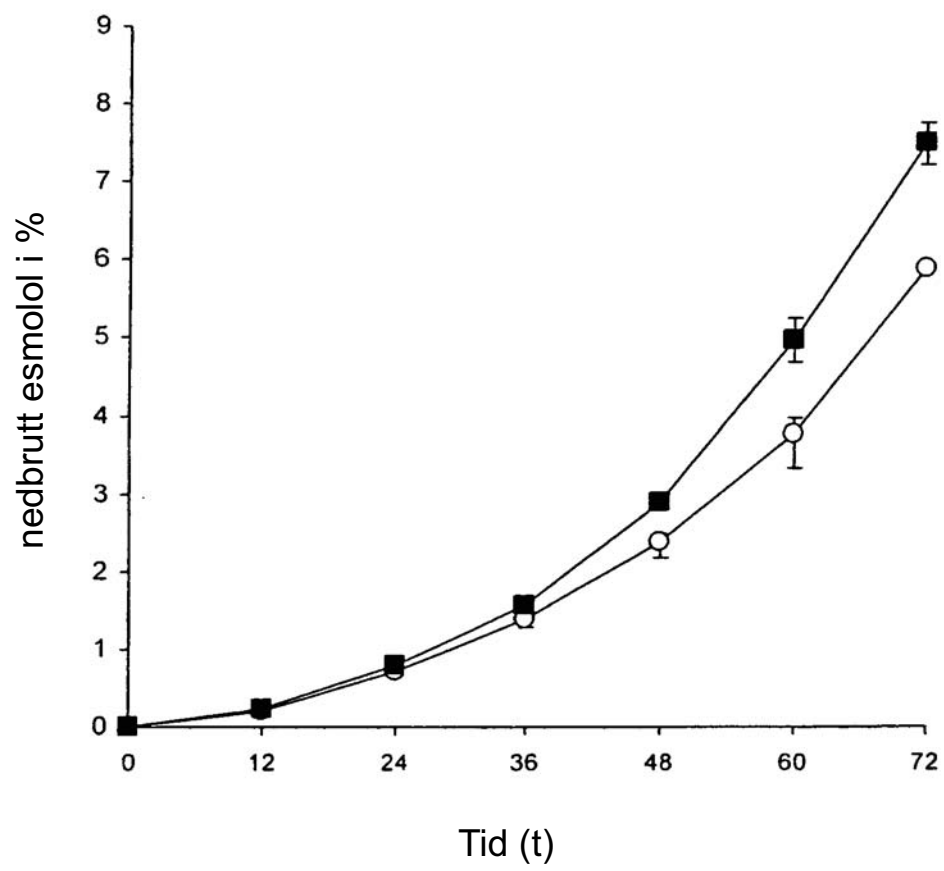
2/9

*Fig. 2*

3/9

*Fig. 3*

4/9

*Fig. 4*

5/9

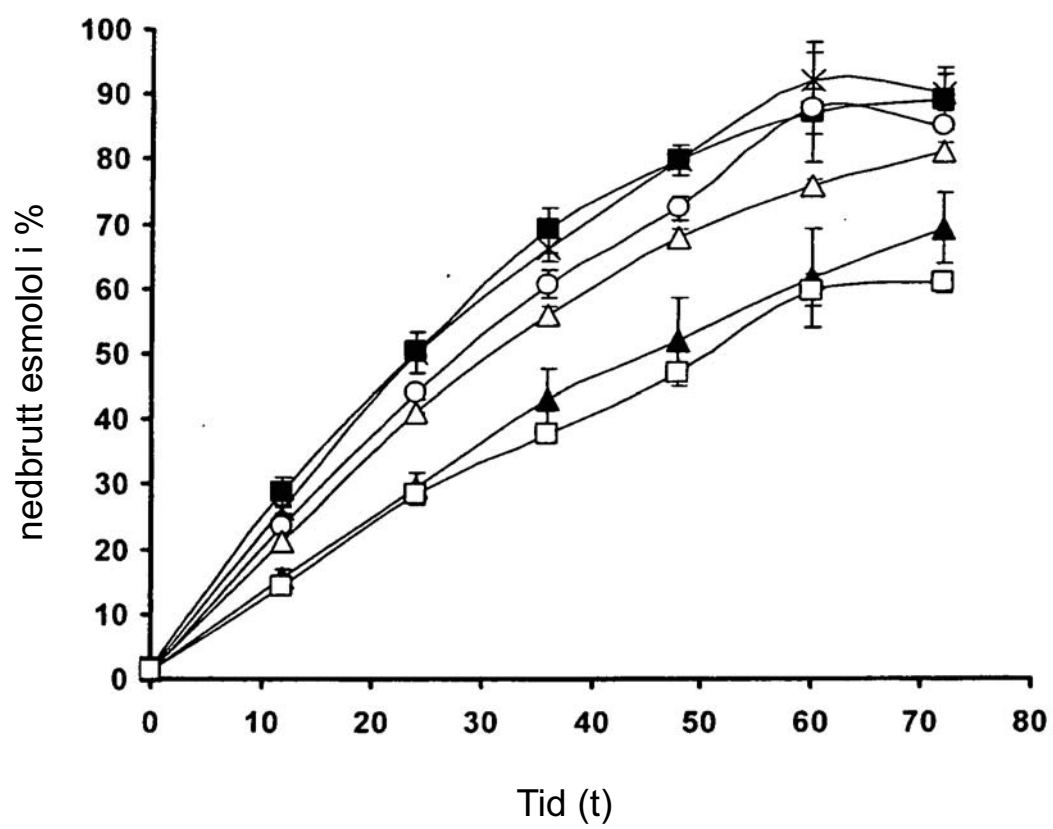
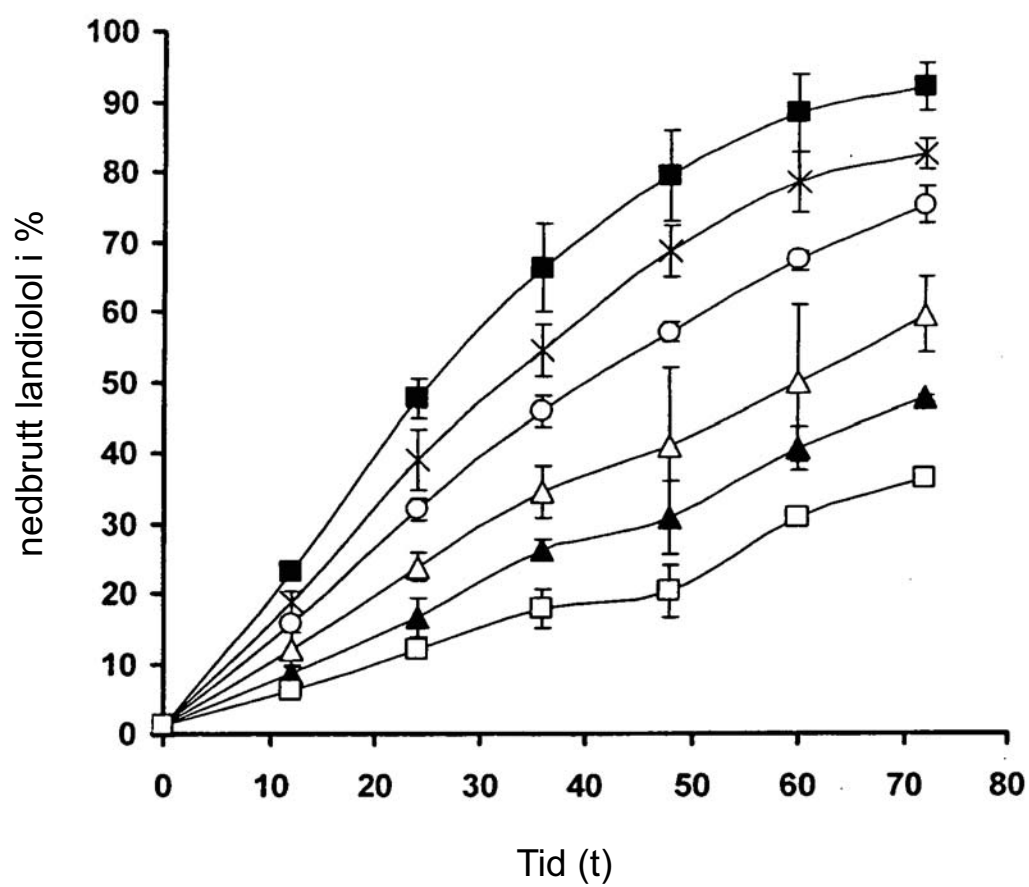
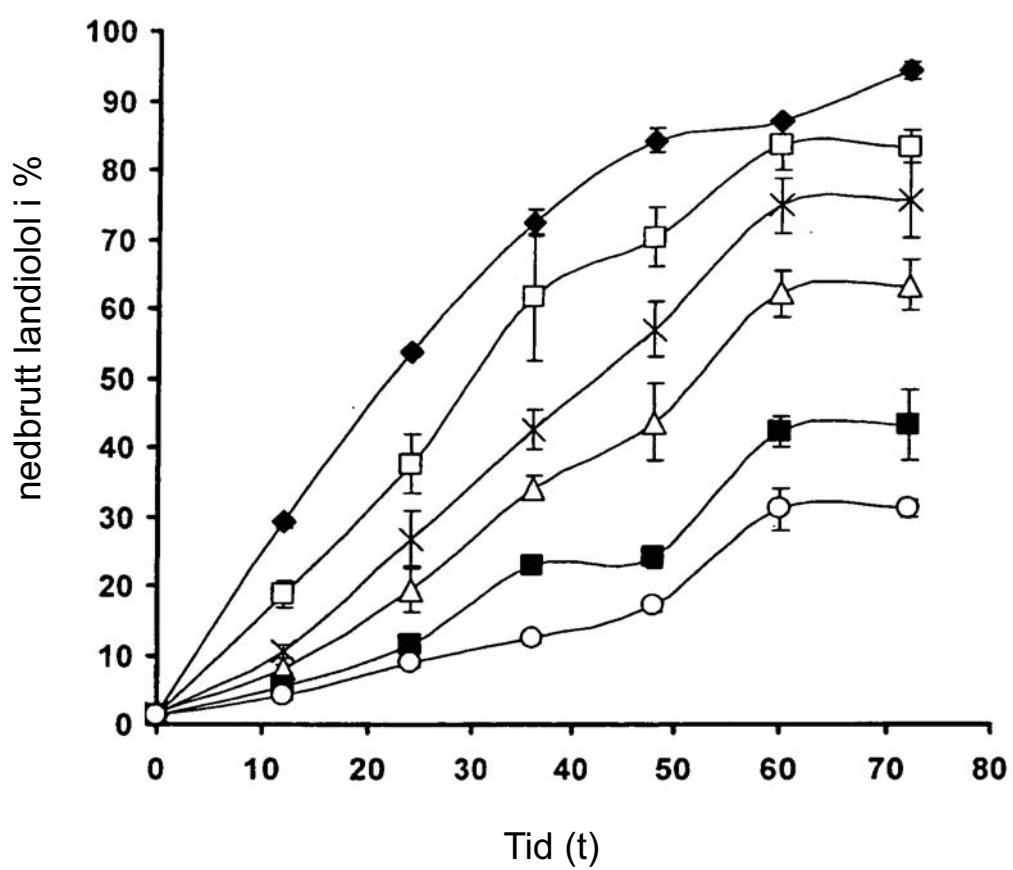


Fig. 5

6/9

*Fig. 6*

7/9

*Fig. 7*

8/9

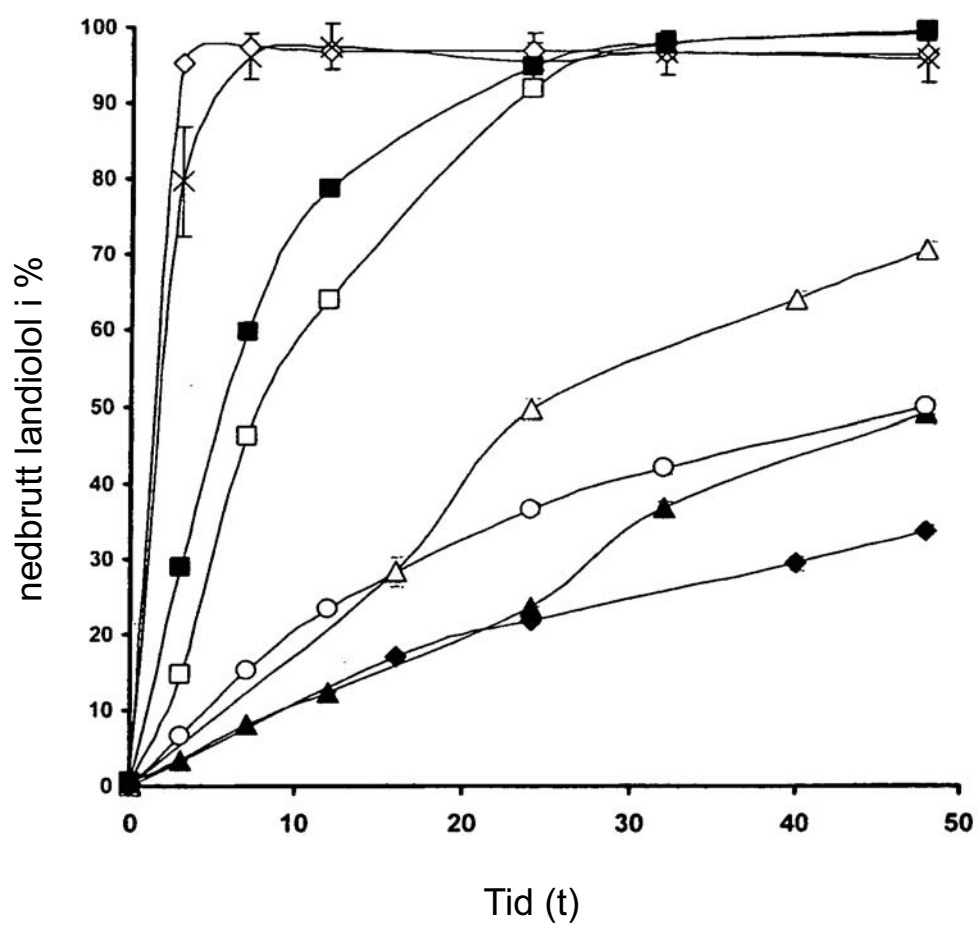
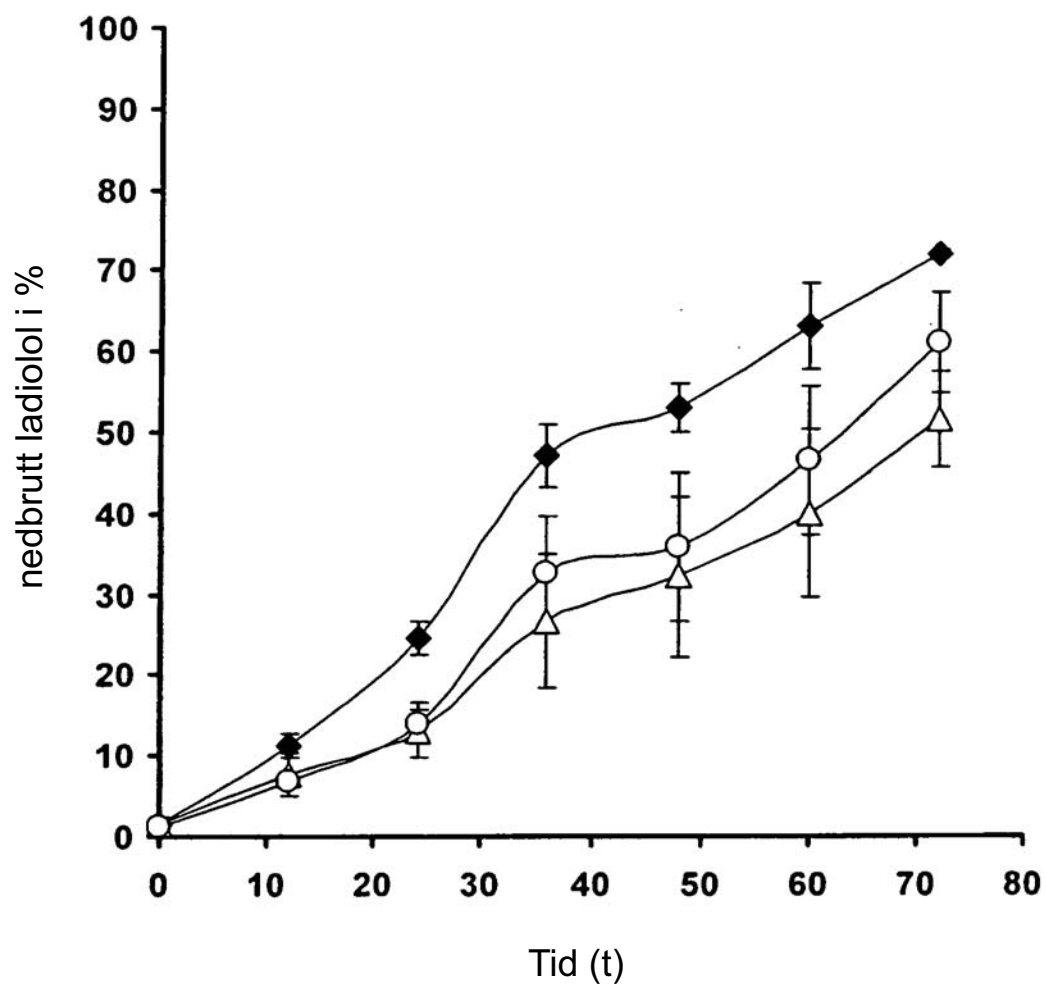


Fig. 8

9/9

*Fig. 9*