



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 389**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/197** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07764851 .7**  
96 Fecha de presentación : **26.06.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2040691**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54 Título: **Formulación de medicamento acuosa de ácido 4-[[[(4-carboxibutil)-{2-[(4-fenetil-bencil)oxi]-fenetil]amino}metil]benzoico.**

30 Prioridad: **06.07.2006 DE 10 2006 031 175**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.10.2011**

73 Titular/es:  
**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**  
**Müllerstrasse 178**  
**13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Kühn, Bernd y**  
**Wagner, Daniel**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 366 389 T3

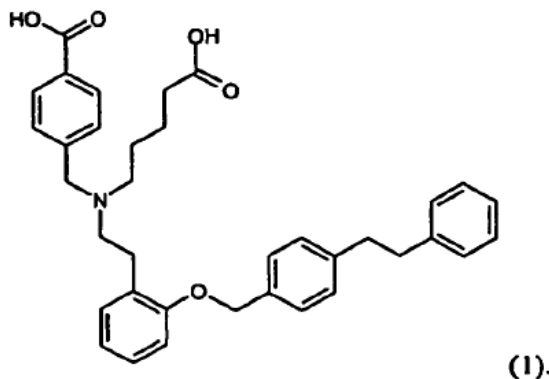
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulación de medicamento acuosa de ácido 4-[[[(4-carboxibutil)-{2-[(4-fenetil-bencil)oxi]-fenetil]amino)metil]benzoico

La presente invención se refiere a una formulación de medicamento acuosa que contiene ácido 4-[[[(4-carboxibutil)-{2-[(4-fenetil-bencil)oxi]-fenetil]amino)metil]benzoico o una sal del mismo y amino-2-(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol).

El ácido 4-[[[(4-carboxibutil)-{2-[(4-fenetil-bencil)oxi]-fenetil]amino)metil]benzoico (compuesto 1) es un activador de la guanilatoclasa soluble con efecto sobre el sistema cardiocirculatorio y se corresponde con la siguiente fórmula:



El compuesto 1 y su efecto sobre la guanilatoclasa soluble se describió por vez primera en el documento WO 01/19780. Sin embargo el documento WO 01/19780 no describe preparación farmacéutica alguna que sea adecuada para la administración por vía parenteral. De forma particular para el tratamiento de pacientes en unidades de cuidados intensivos, que no pueden proceder a la toma por vía oral es necesaria una solución para infusión que se pueda administrar por vía parenteral.

Para una aplicación por vía parenteral rigen particularmente dos motivos:

- 1) Una administración por vía oral de la sustancia es sólo posible con múltiples tomas diarias debido al corto periodo de semivida de la sustancia. Simultáneamente es contraproducente el desarrollo de una formulación de retardo clásica de modo que se absorba la sustancia sólo desde la parte superior del tracto gastrointestinal en cantidades suficientes.
- 2) El compuesto I se desarrolla para la aplicación con insuficiencia cardiaca aguda. La aplicación del principio activo se realiza aquí normalmente en cuidados intensivos. Con pacientes de cuidados intensivos correspondientes es difícil una aplicación de fármacos por vía oral. La administración de una infusión por vía intravenosa por el contrario asegura la complacencia y posibilita una dosificación exacta ajustada al individuo. Por tanto una solución por vía intravenosa es en este caso la formulación elegida.

En el marco de los trabajos de desarrollo se ha encontrado que la solubilidad no es suficiente en disolventes fisiológicos habituales para obtener soluciones físicamente estables.

El objetivo es formular a pesar de este problema soluciones de infusión compatibles y al mismo tiempo estables al almacenamiento. A este respecto el uso de coadyuvantes está limitado a sustancias que son válidas para autorización de un medicamento para vía parenteral en todo mundo.

Se ha encontrado ahora que un ajuste del pH con tampones habituales no conduce a una formulación estable con suficiente solubilidad.

De forma sorprendente el compuesto 1 forma con amino-2-(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol) una sal que presenta una solubilidad suficiente con un valor del pH por debajo de 9,0 y por tanto puede servir como base para una formulación estable y compatible fisiológicamente. El trometamol es conocido para el especialista en la técnica. Al mismo tiempo el uso de trometamol presenta la ventaja de que evita una reducción del valor de pH durante el almacenamiento, y con ello una precipitación del principio activo relacionada debida a la solubilidad reducida, mediante el buen efecto de tamponado de trometamol en el intervalo de pH entre 8 y 9.

La dosis diaria oportuna para el compuesto 1 se encuentra en el intervalo de 2 a 20 mg, en una botella de 50 ml. A partir de esto para las prescripciones de dosis oportunas para el principio activo (2 a 20 mg en 50 ml) resulta una concentración de principio activo final en la solución en el intervalo entre 0,04 y 0,4 mg/ml. La solubilidad del principio

activo en un vehículo adecuado a temperatura ambiente debería ser superior al menos en el factor de 3 (suplemento de seguridad), de forma particular para evitar también con un almacenamiento en frío de las soluciones precipitaciones debidas a una solubilidad demasiado baja.

5 Debido a varios grupos ionizables del compuesto 1 ( $pK_{s1}$ : 4,0 /  $pK_{s2}$ : 4,7 /  $pK_{s3}$ : 8,3) se llevaron a cabo ensayos que mejoran la solubilidad mediante ajuste del valor del pH a valores mayores de pH 7,4. El aumento del valor del pH está limitado no obstante por el uso como infusión. Los valores de pH a partir de pH 9,0 son valores límite en lo que respecta a la compatibilidad fisiológica. El uso de tampones y bases habituales no condujo a una formulación accesible. La tabla 1 muestra las solubilidades del compuesto 1 en distintos medios tampón.

**Tabla 1:** solubilidad del compuesto I en distintos medios tampón

Nombre del tampón	Valor real del pH	Solubilidad de saturación [mg/ml]
Solución de tampón fosfato	6,0	0,0002
Solución de tampón tetrabutilamonio	7,0	0,0128
Solución de tampón fosfato	7,2	0,0084
Solución de tampón fosfato	7,4	0,0215
Tampón de solución salina-fosfato	7,4	0,0190
Tampón de ácido cítrico-fosfato	7,4	0,0131
Solución de tampón fosfato (0,2 M)	7,5	0,0158
Solución de tampón fosfato (0,3 M)	7,5	0,0013
Solución de tampón HEPES	7,5	0,0358
Solución de tampón de citrato de sodio	7,8	0,1601
Solución de tampón fosfato	8,0	0,0032
Tampón de ácido cítrico-fosfato	8,0	0,0642
Solución de tampón fosfato	9,0	0,6826
Solución de tampón de cloruro de amonio	9,5	75,7
Solución de tampón de dietanolamina	10,0	89,8

10

El trometamol se puede usar en la formulación fundamentalmente en una concentración de 0,002 a 0,2 M. Resulta ser especialmente favorable una concentración de 0,01 M. Con concentraciones demasiado bajas no es suficiente el efecto del tampón para asegurar una formulación estable. Con concentraciones demasiado altas se tiene que contar con efectos farmacológicos no deseados ya que la carga en tampón sobre el tampón sanguíneo fisiológico es demasiado alta. En concentraciones superiores se usa trometamol por vía intravenosa como sustancia activa contra la hiperacididad. A este respecto el fabricante (Braun, Melsungen) recomienda no superar una concentración de 0,3 M en infusiones. Desde el punto de vista tóxico-farmacológico hay que procurar conseguir una concentración de trometamol lo más baja posible.

15

Una concentración del compuesto 1 de 0,5 mg/ml corresponde a una molaridad de 0,001 M de modo que se asegura una formación de sal completa para concentraciones de hasta 0,5 mg/ml ya con concentraciones de trometamol de 0,0015 M y superiores.

20

Si bien a concentraciones en el intervalo de aproximadamente 0,2 a 0,5 mg/ml el uso de trometamol en las soluciones es esencial para la solubilidad del compuesto 1, es también ventajoso el uso de trometamol como coadyuvante para soluciones de infusión en soluciones a baja concentración del compuesto 1..

Ensayos de dilución en soluciones con un contenido en principio activo de 0,05 mg/ml mostraron que estos sólo se pueden diluir en un intervalo de pH estable y por tanto sin problemas si se tamponan con una cantidad suficiente de trometamol.

- 5 Sin uso de trometamol y con uso de trometamol en una concentración de sólo 0,001 M, el valor del pH disminuye ya notablemente con una menor dilución (1+5). Existe aquí un riesgo alto de que el principio activo precipite con diluciones con otras soluciones para infusión (tabla 2 a-c).

Tabla 2: diluibilidad de soluciones que contienen el compuesto 1

a) Sin trometamol:			
Relación de mezcla	1+5	1+10	1+250
Medio de dilución	Sol. de NaCl	Sol. de NaCl	Sol. de NaCl
Volumen final tras dilución	251 ml	275 ml	300 ml
Valor de pH antes de la dilución	8,51	8,51	8,51
Valor de pH del medio de dilución	6,18	6,21	6,14
Valor de pH tras dilución	6,40	6,58	6,70
b) con trometamol 0,001 molar:			
Relación de mezcla	1+5	1+10	1+250
Medio de dilución	Sol. de NaCl	Sol. de NaCl	Sol. de NaCl
Volumen final tras dilución	251 ml	275 ml	300 ml
Valor de pH antes de la dilución	8,69	8,68	8,69
Valor de pH del medio de dilución	6,25	6,06	6,12
Valor de pH tras dilución	8,43	8,05	6,61
c) con trometamol 0,01 molar:			
Relación de mezcla	1+5	1+10	1+250
Medio de dilución	Sol. de NaCl	Sol. de NaCl	Sol. de NaCl
Volumen final tras dilución	251 ml	275 ml	300 ml
Valor de pH antes de la dilución	8,74	8,74	8,74
Valor de pH del medio de dilución	6,06	6,01	5,95
Aspecto de la solución	Transparente	Transparente	Transparente

- 10 En los ensayos de valoración se pudo demostrar que una acidificación con ácido clorhídrico 0,01 N en soluciones sin trometamol ya conduce con adición de menos de 1 ml todo el contenido de una botella de infusión de 50 ml a una caída del pH tan fuerte que precipita el principio activo. Con una adición de tampón de trometamol 0,001 M se observan precipitaciones con adición de aproximadamente 5 ml de ácido clorhídrico 0,01 N. La solución con un contenido en trometamol de 0,01 M es estable frente a precipitaciones hasta una adición de ácido de más de 35 ml de ácido clorhídrico 0,01 N.

- 15 Se pueden diluir sin problemas soluciones que contienen el compuesto 1 en una concentración de 0,05 mg/ml y trometamol en una concentración de 0,01 M en un intervalo adicional con soluciones de infusión convencionales. A tal

fin se llevaron a cabo los ensayos de dilución representados en la tabla 3.

Tabla 3: diluibilidad de soluciones que contienen compuesto 1

a) Diluciones con solución de sal común:						
Relación de mezcla	1:2	1:4	1:10	1:20	1:40	1:200
Medio de dilución	Sol. de NaCl	Sol. de NaCl	Sol. de NaCl	Sol. de NaCl	Sol. de NaCl	Sol. de NaCl
Volumen final tras dilución	10 ml	20 ml	50 ml	100 ml	200 ml	1000 ml
Valor de pH tras diluciones	8,67	8,65	8,57	8,54	8,40	7,85
b) Diluciones con otros medios:						
Relación de mezcla	1:10	1:10	1:10			
Medio de dilución	Sol. de glucosa	Agua	Solución de placebo			
Volumen final tras dilución	50 ml	50 ml	50 ml			
Valor de pH tras diluciones	8,37	8,61	8,72			

5 Todos los ensayos de dilución se llevaron a cabo por duplicado. En ninguna de las soluciones ensayadas aparecieron precipitaciones. Se demostró que una caída clara de los valores del pH aparece en el rango de 8,0 ya con diluciones mayores de 1:40. Con fuertes diluciones ya no se observa una precipitación del principio activo, puesto que mediante la gran cantidad de medio de dilución ya no se alcanza el límite de solubilidad del compuesto 1.

10 Es posible con la invención preparar soluciones para infusión estables y compatibles que contienen compuesto 1. Las soluciones para infusión se pueden aplicar sin diluir o diluidas, por ejemplo, como infusión por derivación con otras soluciones para infusión convencionales como solución de sal común o de glucosa isotónicas.

Una ventaja de la aplicación diluida consiste en una mayor versatilidad para ajustes de concentración y dosificación para una terapia con el medicamento óptima y adaptada individualmente al paciente.

15 Por tanto es objeto de la invención una formulación de medicamento acuosa que contiene ácido 4-[[[(4-carboxibutil){2-[(4-fenilbencil)-oxi]fenetil}amino)metil]benzoico (compuesto 1) o una sal del mismo y amino-2-(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol).

Sales fisiológicamente inocuas pueden ser sales metálicas o de amonio del compuesto (1). Son especialmente preferidas, por ejemplo, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, así como de amonio, que se derivan de amoniaco, o aminas orgánicas como, por ejemplo, etilamina, di- o trietilamina, di- o trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, arginina, lisina o etilendiamina.

20 Una formulación de medicamento acuosa en el sentido de la presente invención es una formulación que contiene en esencia agua como disolvente. Esta puede contener sin embargo, en función del volumen de infusión que se va a administrar. dado el caso disolvente orgánico miscible con agua en una proporción de hasta el 50 % (p/v) preferiblemente menos del 30 % (p/v), en tanto no conduzcan a un perjuicio de la compatibilidad fisiológica de la formulación. Con especial preferencia la formulación de medicamento acuosa de la invención no contiene esencialmente disolvente orgánico alguno.

La formulación de medicamento acuosa de la invención contiene normalmente del 0,0005 % (p/v) (0,0001 % en p/v significa 0,001 g/100 ml) hasta el 1 % (p/v), preferiblemente del 0,0025 al 0,25 % (p/v), con especial preferencia del 0,005 al 0,025 % (p/v) del compuesto (1) o sus sales. Estas cantidades en peso se refieren al volumen total de la formulación.

30 La cantidad de agente de isotonicidad usado de acuerdo con la invención se selecciona normalmente de modo que se obtienen preparaciones con una tonicidad hasta de 430 mOsmol/kg, preferiblemente de 250 a 330 mOsmol/kg.

La formulación de medicamento acuosa de la invención sirve normalmente para la aplicación por vía parenteral. La

aplicación por vía parenteral incluye, por ejemplo, la administración por vía intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular así como la intraperitoneal, siendo la administración por vía intravenosa la más relevante. Como dosis se estiman normalmente de 24 µg a 24 mg de principio activo para una infusión por vía intravenosa 1 vez al día. El volumen de infusión administrado diariamente no debería superar los 200 ml.

5 La formulación de medicamento acuosa de la invención puede contener adicionalmente a las sustancias contenidas usadas de acuerdo con la invención, en el ámbito de las formas de aplicación por vía parenteral, coadyuvantes habituales como, por ejemplo, ácidos y bases para el ajuste del valor del pH así como conservantes, mejoradores de la solubilidad y antioxidantes habituales.

10 Es posible mediante la invención preparar soluciones de infusión estables y compatibles con el principio activo del compuesto (1). Se pueden formular soluciones para infusión preparadas sencillas de manipular. La preparación de las soluciones se puede realizar tanto en forma de botellas de infusión de vidrio o ampollas como también en forma de bolsas de infusión flexibles o envases bottelpack® soplados etc.

**Ejemplos de realización**

Ejemplo 1: solución para infusión de 0,5 mg/ml

15 Un preparado a granel de 50 l contiene:

Composición	Función	Masa (g)
<b>Principio activo</b>		
Compuesto 1	Principio activo	27,0000
<b>Coadyuvantes</b>		
Ácido clorhídrico 1 M*	Ajuste de pH	111,2016
Cloruro de sodio	Isotonización	486,0000
Sosa cáustica 0,1 M*	Ajuste del pH	675,0000
Trometamol	Mejora de la solubilidad, estabilización del pH	65,4156
Agua para fines de inyección	Disolvente	52889,18
<b>Cantidad de carga total</b>		<b>54253,80</b>
<b>(corresponde a 50000 ml)</b>		

El principio activo se disuelve en un recipiente de vidrio o de acero en la cantidad indicada de sosa cáustica.

Se combinan después trometamol, ácido clorhídrico y 5 % de la cantidad de agua total y se agita hasta que se disuelve el trometamol. El valor del pH teórico de esta solución se encuentra entre 8,6 y 8,8.

20 Paralelamente a esto se dispone el 90 % de la cantidad de agua y se disuelve el cloruro de sodio. Se ajusta la solución con sosa cáustica a pH 8,0 a 8,5. Se registra la cantidad de NaOH 0,1 N necesaria para tal fin .

Se añaden con agitación finalmente en primer lugar la solución de trometamol y a continuación se añade el concentrado de principio activo. El valor de pH de la solución se controla y se ajusta con ácido clorhídrico 1 M o sosa cáustica 0,1 a pH 8,8. Se agita hasta que resulta una solución transparente.

25 La solución preparada se filtra en condiciones estériles con un filtro de anchura de poro de 0,22 µm (Pall Ultipor Nylon 66) en sobrepresión de 1,6 bar (160 kPa) de nitrógeno, se rellena en botellas para infusión de vidrio de 50 ml y se cierra con tapones de infusión de caucho de clorobutilo revestidos de PTFE y caperuza de aluminio. Las soluciones enfrascadas que contienen el compuesto (1) se someten a autoclave a 121° C durante al menos 20 minutos.

**Ejemplo 2: solución para infusión de 0,05 mg/ml**

30 Una botella de infusión de 50 ml contiene:

## ES 2 366 389 T3

Composición	Función	Masa (g)
<b>Principio activo</b>		
Compuesto 1	Principio activo	0,0025
<b>Coadyuvantes</b>		
Ácido clorhídrico 1 M	Ajuste de pH	0,103 – 0,150
Cloruro de sodio	Isotonización	0,450
Sosa cáustica 0,1 M	Ajuste del pH	0,063 – 0,150
Trometamol	Mejora de la solubilidad, estabilización del pH	0,061
Agua para fines de inyección	Disolvente	49,4165 – 49,5505
<b>Cantidad de carga</b>		<b>= 50,23</b>
Sobrellenado		
(para asegurar la toma de 50 ml)	1,0 ml	
<b>Coadyuvantes</b>		
<b>Cantidad total de carga</b>		<b>=51,23</b>

La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 1.

### **Ejemplo 3: solución para infusión de 0,125 mg/ml**

5 Un litro de solución a granel contiene:

Composición	Función	Masa (g)
<b>Principio activo</b>		
Compuesto 1	Principio activo	0,1250
<b>Coadyuvantes</b>		
Ácido clorhídrico 1 M *	Ajuste de pH	2,2666
Cloruro de sodio	Isotonización	9,0000
Sosa cáustica 0,1 M *	Ajuste del pH	3,1250
Trometamol	Mejora de la solubilidad, estabilización del pH	1,3333
Agua para fines de inyección	Disolvente	988,8474
<b>Cantidad de carga total</b>		<b>1004,70 g</b>

**(corresponde a 1000 ml)**

\* para el ajuste del valor del pH a pH 8,8. La cantidad puede variar.

La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 1.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Formulación de medicamento acuosa, que contiene ácido 4-[[[(4-carboxibutil)-(2-[(4-fenetilbencil)-oxi]fenetil)amino)metil]benzoico (compuesto 1) o una sal del mismo y amino-2-(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol).
- 5 2.- Formulación de medicamento acuosa según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene compuesto (1) o una sal del mismo en una cantidad del 0,0005 a 1 % (referido a la cantidad del compuesto 1).
- 3.- Formulación de medicamento acuosa según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque contiene agentes de isotonicidad en una cantidad tal que se obtienen soluciones con una tonicidad de 250 a 430 mOsmol/kg.
- 10 4.- Formulación de medicamento acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque contiene de 0,1 a 300 mmol/l de amino-2-(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol).
- 5.- Formulación de medicamento acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la aplicación por vía parenteral en seres humanos y animales.
- 6.- Procedimiento para la preparación de una formulación de medicamento acuosa del compuesto (1) o de una sal del mismo, caracterizado porque se usa para la formulación amino-2-(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol).
- 15 7.- Procedimiento para la preparación de una formulación acuosa del compuesto (1) o de una sal del mismo según la reivindicación 6, en el que una solución del compuesto (1) o de una sal del mismo con una concentración del compuesto (1) o de una sal del mismo de más del 0,0005 % (p/v) hasta la concentración de saturación del compuesto 1 o de la sal del mismo a temperatura ambiente se lleva con una solución portadora de infusión, que contiene amino-2-(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol), a una concentración de uso adecuada para la administración por vía parenteral.
- 20 8.- Procedimiento según la reivindicación 7 en el que se usa una solución del compuesto (1) con una concentración de más del 0,0005 % (p/v) al 1 % (p/v) (referido a la cantidad de compuesto 1).
- 9.- Uso de una solución acuosa del compuesto (1) y amino-2-(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol) en agua con una concentración del compuesto (1) (referido a la cantidad del compuesto 1) de más del 0,0005 % (p/v) al 1 % (p/v) para la preparación de un medicamento para la administración por vía parenteral.
- 25