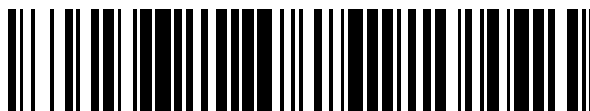


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 088**

51 Int. Cl.:
C07D 213/75 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08010996 .0**
96 Fecha de presentación: **16.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1987819**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2008**

54 Título: **Forma de administración inyectable de flupirtina**

30 Prioridad:
20.06.2003 DE 10327674

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.10.2012

73 Titular/es:
**AWD.PHARMA GMBH & CO.KG
WASASTRASSE 50
01445 RADEBEUL, DE**

72 Inventor/es:
**Pieroth, Michael;
Stang, Norbert;
Thoma, Rudy y
Blume, Henning**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 388 088 T3

DESCRIPCIÓN

Forma de administración inyectable de flupirtina

La presente invención se refiere a sales de adición de ácido de flupirtina.

La flupirtina (Katadolon[®]; 2-amino-3-carbetoxiamino-6-(4-fluorobencilamino)-piridina = 2-amino-3-etoxicarbonilamino-6-(p-fluorobencilamino)-piridina) es un analgésico no opiáceo de acción central. La flupirtina, en particular en forma de su sal de ácido maleico, se usa exitosamente desde hace años para la terapia de, por ejemplo, dolores de nervios, dolores por enfermedades articulares provocadas por desgaste, dolores de cabeza y dolores postoperatorios. Según el documento DE 41 22 166 A1, la flupirtina también puede usarse como agente para combatir enfermedades o síntomas de enfermedades basadas en tensiones musculares o que son una consecuencia de dichas tensiones musculares. En el documento DE 43 27 516 se describe el uso de flupirtina para tratar isquemias cerebrales y enfermedades neurodegenerativas. Por el documento DE 195 41 405 A1 se conoce el uso de flupirtina para la profilaxis y la terapia de enfermedades que van acompañadas de un deterioro del sistema celular hematopoyético. El documento DE 100 48 969 A1 describe también el uso de flupirtina para el tratamiento de acúfenos. La fabricación de flupirtina y de sales de la misma que pueden usarse fisiológicamente se describe en los documentos DE 17 95 858 C2, DE 31 33 519 C2 y DE 34 16 609 A1.

La flupirtina se administra principalmente por vía oral. De este modo, el documento DE 93 21 574 U1 describe, por ejemplo, formulaciones de medicamentos en forma de comprimidos, gránulos o tortas que contienen como principio activo maleato de flupirtina. Por el documento DE 43 19 649 A1 se conocen formas de administración sólidas orales que contienen flupirtina con liberación controlada del principio activo.

Debido a la buena acción analgésica de la flupirtina, merece la pena, no obstante, administrar flupirtina parenteralmente para lograr un efecto local o sistémico rápido. Sin embargo, esto se ve obstaculizado porque la flupirtina o sus sales fisiológicamente activas son poco solubles en soluciones acuosas y en la mayor parte de los disolventes orgánicos fisiológicamente aceptables.

El documento DE 34 16 609 A1 describe formulaciones farmacéuticas en forma de soluciones de gluconato de flupirtina inyectables que se preparan usando disolventes adecuados. Como disolvente se usa particularmente una mezcla de polietilenglicol y agua o una mezcla de glicofurol y agua. Las soluciones de inyección descritas presentan, no obstante, una serie de desventajas graves. Así, las soluciones de gluconato de flupirtina preparadas usando las mezclas de polietilenglicol/agua o glicofurol/agua son extremadamente hipertónicas y, por lo tanto, sólo son adecuadas para un uso intramuscular. Debido al relativamente bajo valor del pH de 3,2 a 3,6 y a los coadyuvantes usados tales como disulfito de sodio y propilenglicol provocan también frecuentemente irritaciones en el sitio de aplicación. Además, las soluciones de gluconato de flupirtina descritas presentan una estabilidad física insuficiente, debido a que sólo son estables durante un periodo muy limitado y en unas pocas semanas inician un proceso de precipitación que limita claramente la durabilidad del preparado listo para su uso. Además, se ha comprobado que la estabilidad física de las soluciones de flupirtina depende también en gran medida de la temperatura de almacenamiento. Debido a que la precipitación se inicia claramente antes a temperaturas reducidas, es necesario mantener una temperatura mínima de 20 °C en el almacenamiento de las soluciones de flupirtina para mejorar la estabilidad en almacenamiento. De forma ideal, las ampollas que contienen dichas soluciones de inyección deben almacenarse a temperaturas de 25 °C a 30 °C, lo que en la práctica, sin embargo, es difícil de realizar.

El problema técnico en el que se basa la presente solicitud consiste, por lo tanto, en proporcionar agentes y procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas que contengan flupirtina que sean adecuadas para la administración parenteral y que no presenten las desventajas conocidas en el estado de la técnica de las composiciones farmacéuticas parenterales, es decir, en particular que no provoquen al administrarlas ningún efecto secundario tal como irritaciones y que además sean estables física y químicamente durante un periodo suficientemente largo.

La presente solicitud soluciona el problema técnico en el que se basa proporcionando el principio activo flupirtina como sal fisiológicamente aceptable, que puede usarse como liofilizado para la preparación de una composición farmacéutica de administración parenteral.

Según la invención se ha hallado sorprendentemente que las desventajas y problemas conocidos del estado de la técnica en la manipulación y almacenamiento de soluciones de inyección de flupirtina se pueden solventar totalmente mediante el uso de las sales de adición de ácido de flupirtina según la invención cuando éstas están presentes como liofilizados para preparar formulaciones líquidas de administración parenteral. De este modo, con la reconstitución de las sales de adición de ácido de flupirtina según la invención, cuando éstas están presentes como liofilizados, se obtienen de un modo ventajoso soluciones de flupirtina muy claras que son estables durante varias horas y no muestran ningún proceso de precipitación, mientras que en el caso de soluciones de inyección convencionales la flupirtina precipita ya inmediatamente después de su introducción en la solución. Debido a su estabilidad, las soluciones de flupirtina preparadas usando las sales de adición de ácido de flupirtina según la invención, cuando éstas están presentes como liofilizados, por lo tanto, de forma sobresaliente para la administración parenteral, en particular en forma de soluciones de inyección o de infusión.

Otra ventaja sorprendente de las sales de adición de ácido de flupirtina según la invención, cuando éstas están presentes como liofilizados, consiste en que para la preparación de formas de administración líquidas pueden usarse medios acuosos puros. Mientras que en la preparación de soluciones de inyección de flupirtina habituales no puede usarse ningún medio acuoso puro sino solamente sistemas de disolventes que presenten una proporción alta de disolventes orgánicos tales como propilenglicol, las sales de adición de ácido de flupirtina según la invención, cuando éstas están presentes como liofilizados, son muy solubles en sistemas acuosos, de tal modo que para su disolución no deben usarse disolventes orgánicos ni sustancias solubilizadoras. Las sales de adición de ácido de flupirtina según la invención, cuando éstas están presentes como liofilizados, presentan además la ventaja de que no es necesario un calentamiento durante la disolución del liofilizado, debido a que las sales de adición de ácido de flupirtina según la invención, cuando éstas están presentes como liofilizados, ya se disuelven muy rápidamente a temperatura ambiente.

Otra ventaja consiste en que las sales de adición de ácido de flupirtina según la invención, cuando éstas están presentes como liofilizados, pueden reconstituirse y/o diluirse a voluntad. De este modo, las sales de adición de ácido de flupirtina según la invención, cuando éstas están presentes como liofilizados, se usan igualmente para la preparación de soluciones de inyección intramusculares o intravenosas, pero también para la preparación de soluciones de infusión. A este respecto, la preparación acuosa reconstituida también se usa como mezcla para soluciones de infusión de uso habitual. Esta forma de administración es ventajosa sobre todo para los pacientes para los que es necesario un tratamiento contra el dolor sistémico junto con otras medidas terapéuticas. Debido a que las sales de adición de ácido de flupirtina según la invención, cuando éstas están presentes como liofilizados, se disuelven muy rápidamente de forma característica, los liofilizados pueden reconstituirse inmediatamente antes de su uso.

En el contexto de la presente invención, por un "liofilizado" se entiende un material que se obtiene secando en estado congelado a alto vacío separando por congelación el disolvente, que en el estado congelado se volatiliza. Los materiales liofilizados obtenidos de este modo son muy porosos y mantienen su volumen inicial. Las funciones metabólicas, las funciones enzimáticas y/o la actividad biológica del material se encuentran paralizadas después de la liofilización.

En el contexto de la presente invención, por una "composición farmacéutica" o un "medicamento" se entiende una mezcla usada con fines diagnósticos, terapéuticos y/o profilácticos, es decir, una mezcla que promueve o restaura la salud en el organismo humano o animal, que comprende al menos un principio activo natural o sintético que causa el efecto terapéutico.

La composición farmacéutica puede comprender coadyuvantes que se usan habitualmente en el sector, por ejemplo estabilizantes, agentes de preparación, agentes separadores, emulsionantes, detergentes, antioxidantes, agentes formadores de tortas u otras sustancias para la elaboración de composiciones farmacéuticas, en particular para la elaboración de formas de administración líquidas.

En una forma de realización preferente de la invención, la composición farmacéutica que se desea preparar es una composición farmacéutica líquida para administración parenteral.

Por una "forma de administración o composición farmacéutica de administración parenteral" se entiende una composición farmacéutica estéril que se administra evitando el tracto gastrointestinal. Las ventajas de la administración parenteral, en particular frente a la administración oral, consisten sobre todo en que es posible una aparición del efecto muy rápida, que se evitan en gran medida efectos secundarios tales como, por ejemplo, vómitos o irritaciones gastrointestinales, que no se inactivan gastrointestinalmente los principios activos, que también pueden administrarse principios activos que, en general, se absorben de forma insuficiente en el conducto gastrointestinal, que el nivel en sangre del principio activo administrado puede calcularse previamente y que se evita el denominado efecto de primer paso.

Las composiciones farmacéuticas de administración parenteral son, en particular, soluciones de inyección o de infusión. "Inyecciones" o "soluciones de inyección" son preparaciones con volúmenes pequeños, en particular entre 1 y 20 ml, que se administran como solución, suspensión o emulsión. En el caso de una "infusión" o "solución de infusión" se administran volúmenes que son superiores a 100 ml. Las vías de administración parenteral más frecuentes son la intravenosa (i.v.), la intramuscular (i.m.) y la subcutánea (s.c.). La administración intravenosa posibilita el suministro y administración de principios activos que tienen una acción irritante sobre los tejidos si se administran por otras vías de administración parenteral. En el caso de las inyecciones intramusculares y subcutáneas debe tenerse en cuenta la isohidria y la isotonia, ya que si no pueden aparecer manifestaciones locales de intolerancia.

Por lo tanto, según la invención está previsto que la composición farmacéutica de administración parenteral que se prepara usando las sales de adición de ácido de flupirtina según la invención, cuando éstas están presentes como liofilizados, sea una solución de inyección o solución de infusión.

Está previsto según la invención que la flupirtina esté presente en los liofilizados en forma de sal fisiológicamente aceptable, conteniendo el liofilizado en una forma de realización preferente de la invención al menos 100 mg de flupirtina, refiriéndose este dato de cantidades a la base de flupirtina.

Por "sales fisiológicamente aceptables" de flupirtina se entiende, en particular, las sales de flupirtina que están presentes en forma de sales de adición de ácido y que presentan una amplitud terapéutica que se caracteriza por una distancia lo suficientemente grande de las curvas de tolerancia de las sales de flupirtina para sus efectos terapéutico y letal.

- 5 Los ácidos según la invención para la preparación de sales de flupirtina fisiológicamente aceptables se seleccionan del grupo constituido por ácidos sulfónicos, y ácido fórmico, acético, propiónico y fenilacético. Las sales de ácidos sulfónicos son sales de adición de ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, halobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico.

- 10 En una forma de realización preferente de la invención, la sal de flupirtina fisiológicamente aceptable es, por lo tanto, el formiato, acetato, propionato, fenilacetato, metanosulfonato, etanosulfonato, hidroxietanosulfonato, etilensulfonato, halobencenosulfonato, toluenosulfonato o naftalenosulfonato de flupirtina.

Según la invención también está previsto que el liofilizado de flupirtina contenga el componente ácido de la sal de flupirtina fisiológicamente aceptable en una cantidad de 60 mg a 650 mg, preferentemente de 200 mg a 400 mg, con respecto a 100 mg de flupirtina.

- 15 En una forma de realización preferente de la invención, el liofilizado de flupirtina contiene además de la sal de adición de ácido de flupirtina adicionalmente al menos un agente formador de tortas. Por un "agente formador de tortas" o "formador de estructura" se entiende un agente que durante y/o después de la liofilización de un material promueve la formación de una torta porosa con una superficie interior muy grande. En una forma de realización preferente, el liofilizado de flupirtina contiene como agente formador de tortas manitol, sacarosa o glicina. Según la invención está previsto particularmente que el agente formador de tortas esté contenido en el liofilizado de flupirtina en una cantidad de 10 mg a 1000 mg, preferentemente de 30 mg a 300 mg, con respecto a 100 mg de flupirtina.

- 25 En otra forma de realización preferente de la invención está previsto que el liofilizado de flupirtina contenga adicionalmente al menos un antioxidante. Por "antioxidantes" se entiende coadyuvantes que pueden inhibir, retrasar o prevenir la oxidación de una sustancia, en particular de un principio activo. Los antioxidantes son captadores de radicales, sustancias fácilmente oxidables o sustancias sinérgicas. En la oxidación de compuestos orgánicos se generan frecuentemente productos intermedios radicales. Los coadyuvantes con grupos fenólicos estéricamente impedidos pueden transferir fácilmente radicales hidrógeno a estos productos intermedios, formando por sí mismos moléculas más estables. Con ello se interrumpe la reacción oxidante en cadena. Los captadores de radicales se usan particularmente en sistemas lipófilos no acuosos. En sistemas acuosos se usan, por el contrario, de forma prioritaria sustancias fácilmente oxidables, aprovechando el hecho de que cualquier sustancia que se desea proteger posee un determinado potencial de oxidación eléctrico. El antioxidante que se usa presenta, a este respecto, un potencial de oxidación claramente más reducido que la sustancia que se desea proteger. Con la entrada de oxígeno el antioxidante se oxida más fácilmente que la sustancia que se desea proteger. Simultáneamente, el coadyuvante fácilmente oxidable actúa como donante de protones y con ello como estabilizante. Las sustancias de este tipo que pueden usarse farmacéuticamente son sobre todo ácido ascórbico con un potencial de oxidación normal de -0,04 V. Los hidrogenosulfitos y sulfitos poseen un potencial de oxidación normal de +0,12 V. Las sustancias sinérgicas son un grupo de coadyuvantes que promueven la acción de antioxidantes bien regenerando moléculas de coadyuvante ya oxidadas, bien complejando trazas de metales pesados, bien degradando los peróxidos como intermedios de la oxidación o bien ajustando un valor del pH que impida la oxidación.

- 40 En una forma de realización preferente de la invención, el liofilizado contiene como antioxidantes bisulfito de sodio o ácido ascórbico. Según la invención está previsto que el antioxidante esté contenido en el liofilizado de flupirtina en una cantidad de 0,5 mg a 10 mg, de modo particularmente preferente en una cantidad de 2 mg a 5 mg, con respecto a 100 mg de flupirtina.

- 45 En otra forma de realización preferente de la invención está previsto que el liofilizado de flupirtina contenga adicionalmente al menos un detergente. En el contexto de la presente invención, por un "detergente" se entiende una sustancia tensioactiva orgánica que puede estar formada aniónica, catiónica, anfotérica o no iónicamente. Los detergentes se denominan también tensioactivos. En farmacia se usan tensioactivos catiónicos principalmente como conservantes o desinfectantes. Los tensioactivos pueden usarse también como emulsionantes W/O o O/W, reticulantes, solubilizantes, estabilizantes de espuma o antiespumantes. La elección del detergente para determinados fines depende tanto de la constitución química de los grupos hidrófilos y lipófilos del compuesto usado como detergente, debido a que éstos determinan las afinidades respecto a las fases presentes, como también de los valores del balance hidrófilo lipófilo (HLB), pero también de las temperaturas de fusión o de solidificación y de las viscosidades.

- 55 En una forma de realización preferente, el liofilizado contiene como detergente una polivinilpirrolidona. Las polivinilpirrolidonas son productos de polimerización de la vinilpirrolidona. Están comercialmente disponibles una serie de fracciones con distintos tamaños moleculares o longitudes de cadena moleculares. Una propiedad importante de las polivinilpirrolidonas es su buena solubilidad tanto en agua como en disolventes orgánicos polares tales como alcoholes, glicoles, etc. Según la invención está previsto particularmente que el detergente esté

contenido en el liofilizado de flupirtina en una cantidad de 10 mg a 150 mg, de modo particularmente preferente en una cantidad de 10 mg a 50 mg, con respecto a 100 mg de flupirtina.

La presente invención describe también el uso de liofilizados que contienen flupirtina para la preparación de una composición farmacéutica de administración parenteral. Está previsto, a este respecto, que el liofilizado se use para la preparación de la composición farmacéutica de administración parenteral disolviendo el liofilizado en un medio acuoso y/o un disolvente orgánico, obteniéndose la composición farmacéutica de administración parenteral. Está previsto especialmente que el liofilizado, a este respecto, se disuelva a temperatura ambiente. Como medio acuoso se usa preferentemente agua, de modo particularmente preferente agua para fines de inyección. En una forma de realización está previsto que como medio acuoso se use una solución tampón adecuada. En otra forma de realización está previsto que el liofilizado se disuelva para la preparación de la composición farmacéutica parenteral en una mezcla de agua y disolvente.

La presente invención se refiere también a un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que contiene flupirtina de administración parenteral, disolviéndose un liofilizado que contiene sales de adición de ácido de flupirtina en un medio acuoso y/o un disolvente orgánico y obteniéndose una composición farmacéutica líquida lista para su uso.

Preferentemente, el liofilizado de flupirtina se disuelve a temperatura ambiente. En una forma de realización particularmente preferente, el liofilizado de flupirtina se disuelve en agua, en particular en agua para fines de inyección. El liofilizado de flupirtina también puede disolverse, no obstante, en una solución tampón o en una mezcla de agua y disolvente.

Mediante el volumen del medio acuoso usado para la disolución puede ajustarse la isotonía de la solución obtenida. Antes de la administración de la composición farmacéutica parenteral que se desea preparar puede decidirse como se reconstituye el liofilizado y si puede realizarse, dado el caso, una dilución. De este modo puede prepararse a partir del liofilizado igualmente una inyección intramuscular o intravenosa. La preparación acuosa reconstituida también se usa como mezcla para soluciones de infusión habituales.

Por lo tanto, está previsto que la composición farmacéutica de administración parenteral preparada usando el procedimiento según la invención sea una solución de inyección. Cuando se debe administrar la solución de inyección que se desea preparar intravenosamente está previsto que el liofilizado, que contiene preferentemente 100 mg de flupirtina en forma de una sal de adición de ácido, se disuelva en de 3 a 20 ml, preferentemente en de 9 a 15 ml, de agua con fines de inyección, solución tampón o mezcla de agua/disolvente. Cuando se debe administrar la solución de inyección que se desea preparar intramuscularmente está previsto que el liofilizado, que contiene preferentemente 100 mg de flupirtina en forma de una sal de adición de ácidos, se disuelva en 3 ml de agua con fines de inyección, solución tampón o mezcla de agua/disolvente. En otra forma de realización está previsto que la composición farmacéutica de administración parenteral sea una solución de infusión.

La presente invención describe también un procedimiento de preparación del liofilizado que contiene la sal de adición de ácidos, que comprende a) preparar una solución de flupirtina añadiendo base de flupirtina a una solución acuosa del ácido correspondiente y disolviéndola en la misma, y b) liofilizar la solución de la sal de adición de ácido de flupirtina obtenida.

seleccionándose el ácido del grupo constituido por ácido fórmico, acético, propiónico, fenilacético, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, halobencenosulfónico, toluenosulfónico y naftalenosulfónico.

En una forma de realización preferente de la invención se calienta la solución ácida acuosa usada para disolver la base de flupirtina antes de la adición de la base de flupirtina a una temperatura superior a la temperatura ambiente y se mantiene a esta temperatura. Sólo después de calentar se añade la flupirtina al medio acuoso calentado y se disuelve en el mismo. En una forma de realización preferente, el medio acuoso se calienta a una temperatura de 30 °C a 90 °C, de modo particularmente preferente a 70 °C. Según la invención está previsto que la flupirtina se añada al medio acuoso preferentemente calentado con agitación. La solución se agita después hasta que la flupirtina se haya disuelto totalmente.

Según la invención está previsto además que la solución de flupirtina preparada de este modo se filtre a continuación. Es particularmente preferente, a este respecto, un filtro con una anchura de poro de 0,2 µm. Después, la solución que contiene la flupirtina preferentemente filtrada se rellena en frascos de liofilización, que se proveen de tapones de liofilización. Para congelar la solución de flupirtina se almacenan los frascos de liofilización a -45 °C.

Está previsto que la liofilización propiamente dicha comprenda un secado principal y un secado posterior. En una forma de realización preferente, el secado principal se realiza a una temperatura de -37 °C a -23 °C y a una presión de 10 a 100 hPa. En una forma de realización preferente, se realiza después un secado posterior a una temperatura de 27 °C y a una presión de 0,0001 hPa. Después de la liofilización el liofilizador se descomprime con N₂. Los frascos que contienen liofilizado de flupirtina se cierran después de forma estéril preferentemente en atmósfera de nitrógeno.

La presente invención describe también la composición farmacéutica líquida que puede obtenerse a partir del liofilizado.

La presente invención se explicará con más detalle mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1: Preparación de un liofilizado que contiene flupirtina

5 Se disuelven 7,81 g de d-lactona de ácido glucónico en 70 ml de agua y después se calienta a 70 °C. A esta temperatura, con agitación, se añaden 3,33 g de flupirtina y se agita hasta completar su disolución. La mezcla obtenida de este modo se filtra a través de un filtro con una anchura de poro de 0,2 µm. Después de la filtración se rellenan con la solución frasquitos de liofilización que se proveen de tapones de liofilización adecuados. Para congelar el contenido se almacenan los frasquitos a -45 °C. El secado principal del proceso de liofilización se realiza a de -37 °C a -23 °C y a de 100 a 10 hPa. El secado posterior se lleva a cabo después a 27 °C y 0,0001 hPa. Después del secado el liofilizador se pone a presión atmosférica con N₂. Después, los frasquitos se cierran en atmósfera de nitrógeno.

Ejemplo 2: Preparación de un liofilizado que contiene flupirtina

15 Se disuelven 7,81 g de d-lactona de ácido glucónico en 70 ml de agua y después se calienta a 70 °C. A esta temperatura, con agitación, se añaden 4,0 g de manitol y 3,33 g de flupirtina y se agita hasta que los compuestos añadidos se hayan disuelto totalmente. La mezcla obtenida de este modo se filtra a través de un filtro con una anchura de poro de 0,2 µm. Después de la filtración se rellenan con la solución frasquitos de liofilización que se proveen de tapones de liofilización adecuados. Para congelar el contenido se almacenan los frasquitos a -45 °C. El secado principal del proceso de liofilización se realiza a de -37 °C a -23 °C y a de 100 a 10 hPa. El secado posterior se lleva a cabo a 27 °C y 0,0001 hPa. Después del secado el liofilizador se descomprime con N₂. Después, los frasquitos se cierran en atmósfera de nitrógeno.

Ejemplo 3: Preparación de un liofilizado que contiene flupirtina

25 Se disuelven 7,81 g de d-lactona de ácido glucónico en 70 ml de agua y después se calienta a 70 °C. A esta temperatura, con agitación, se añaden 7,5 g de sacarosa, 0,4 g de polivinilpirrolidona (PM aproximadamente 11500; Kollidon PF17; BASF) y 3,33 g de flupirtina. La solución se agita hasta que las sustancias añadidas se han disuelto totalmente. La mezcla obtenida de este modo se filtra a través de un filtro con una anchura de poro de 0,2 µm. Después de la filtración se rellenan con la solución frasquitos de liofilización que se proveen de tapones de liofilización adecuados. Para congelar el contenido se almacenan los frasquitos a -45 °C. El secado principal del proceso de liofilización se realiza a de -37 °C a -23 °C y a de 100 a 10 hPa. El secado posterior se lleva a cabo a 27 °C y 0,0001 hPa. Después del secado el liofilizador se descomprime con N₂. Después, los frasquitos se cierran en atmósfera de nitrógeno.

Ejemplo 4: Composición de un liofilizado de flupirtina

Un frasquito contiene:

100,00 mg de flupirtina

35 257,85 mg de ácido glucónico

300,00 mg de manitol.

Ejemplo 5: Composición de un liofilizado de flupirtina

Un frasquito contiene:

100,00 mg de flupirtina

40 257,85 mg de ácido glucónico

225,00 mg de sacarosa

12,00 mg de polivinilpirrolidona (Kollidon 17 PF, BASF).

Ejemplo 6: Composición de un liofilizado de flupirtina

45 Un frasquito contiene:

100,00 mg de flupirtina

257,85 mg de ácido glucónico

120,00 mg de manitol.

4,50 mg de bisulfito de sodio

Ejemplo 7: Composición de un liofilizado de flupirtina

Un frasquito contiene:

5 100,00 mg de flupirtina

257,85 mg de ácido glucónico

207,00 mg de manitol.

Ejemplo 8: Preparación de una composición farmacéutica líquida

10 A un frasquito del liofilizado descrito en el Ejemplo 7 se añaden 3 ml de agua para inyectables. Después de agitaciones ocasionales se obtiene después de aproximadamente un minuto una solución clara. La solución es con 980 mosmol/kg claramente hipertónica.

Ejemplo 9: Preparación de una composición farmacéutica líquida

15 A un frasquito del liofilizado descrito en el Ejemplo 7 se añaden 9 ml de agua para inyectables. Con agitaciones ocasionales se obtiene después de aproximadamente un minuto una solución clara. La solución es con 305 mosmol/kg claramente hipertónica.

REIVINDICACIONES

1. Sal de adición de ácido de 2-amino-3-carbetoxiamino-6-p-fluoro-bencilamino-piridina [flupirtina], **caracterizada porque** el ácido añadido se selecciona entre ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido fenilacético y ácidos sulfónicos.
- 5 2. Sal de adición de ácido según la reivindicación 1, que además está **caracterizada porque** el ácido añadido se selecciona entre ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido etilensulfónico, ácido halobencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido naftalenosulfónico.
- 10 3. Sal de adición de ácido según la reivindicación 1 ó 2, que además está **caracterizada porque** el ácido añadido se selecciona entre ácido acético, ácido propiónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico y ácido toluenosulfónico.