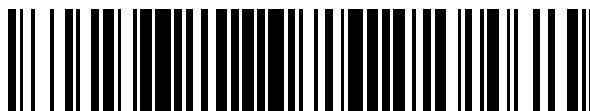


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 055**

51 Int. Cl.:
A61K 31/20 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
C07C 53/128 (2006.01)
C07C 51/41 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04792177 .0**
96 Fecha de presentación: **01.10.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1669065**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2006**

54 Título: **Fármaco que contiene ácido(2R)-2-propiloctanoico como principio activo**

30 Prioridad:
03.10.2003 JP 2003345124

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.11.2012

73 Titular/es:
ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, DOSHOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-8526, JP

72 Inventor/es:
SUDOH, MASAO y
TANIKAWA, SEIICHI

74 Agente/Representante:
MILTENYI, Peter

ES 2 390 055 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

Fármaco que contiene ácido (2R)-2-propiloctanoico como principio activo.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una alta concentración, que es útil como agente para tratar enfermedades neurodegenerativas incluyendo infarto cerebral, y a un procedimiento para producir el mismo.

Antecedentes de la técnica

10 Los pacientes con accidente cerebrovascular cerebral en general se llevan a menudo a los hospitales sólo después de quedarse inconscientes debido a infarto cerebral o hemorragia cerebral, y un paciente con accidente cerebrovascular cerebral de ese tipo recibe tratamiento de manera inevitable mientras permanece inconsciente. Por tanto, un medicamento administrado para el tratamiento de una enfermedad de este tipo es preferiblemente una preparación adecuada para administración parenteral tal como una inyección. Particularmente, en una expectativa de expresión rápida del efecto, es preferiblemente una inyección para administración intravenosa. En la actualidad, Radicut (edaravona) y t-PA, que se usan como agentes para tratar el infarto cerebral, son todas inyecciones para administración intravenosa.

15 Mientras tanto, se sabe bien que el factor más importante para un medicamento es la estabilidad, puesto que un producto de ese tipo se somete necesariamente a una prueba de estabilidad a largo plazo que dura varios meses en la fase de desarrollo. Generalmente, una sustancia química es más estable en el estado sólido en vez del estado líquido y como disolución en una alta concentración en vez de en una baja concentración. Por tanto, incluso para determinados medicamentos que deben administrarse a pacientes como disoluciones diluidas, muchos de ellos se suministran en una forma más estable, que puede administrarse a un paciente sólo tras someterse a la operación de disolución o dilución en el momento de uso por medio de manipulación directa de una persona implicada en los servicios médicos tal como un doctor o un enfermero. Una inyección, en particular, puede almacenarse durante periodos de tiempo más largos y puede tener una calidad más estable cuando se suministra en forma de un líquido en una alta concentración tal como una inyección enriquecida o una inyección concentrada, o en forma sólida tal como una preparación liofilizada.

20 Mientras tanto, como ejemplos de una inyección que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, que es útil como agente para tratar o prevenir diversas enfermedades nerviosas cerebrales incluyendo accidente cerebrovascular cerebral, se han notificado las inyecciones descritas a continuación.

30 Se sabe que un derivado de ácido pentanoico que es útil como agente para la mejora de la función cerebral se usa como inyección, tras el mezclado con al menos un agente de dilución acuoso inerte (agua destilada para inyección, solución salina, etc.) o al menos un agente de dilución no acuoso inerte (propilenglicol, polietilenglicol, etc.) (véanse, por ejemplo, las memorias descriptivas de los documentos EP 0632008 y EP 1174131). Estas publicaciones describen que una inyección puede comprender además componentes auxiliares tales como un conservante, un agente humectante, un emulsionante, un agente de dispersión, un agente estabilizante y un adyuvante de solubilización.

35 El documento JP 2002097158 da a conocer el uso de ácido (2R)-2-propiloctanoico para tratar la enfermedad de Parkinson.

40 Sin embargo, no está disponible ninguna bibliografía conocida que dé a conocer específicamente una inyección que comprenda ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, o cualquier informe sobre un medicamento que comprenda ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una alta concentración para la formulación de una inyección.

Descripción de la invención

45 Los presentes inventores han intentado preparar un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una alta concentración, que es útil para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas incluyendo infarto cerebral, y que pueden formularse para dar una inyección que puede administrarse convenientemente a un paciente, si es necesario, por medio de la operación de disolución o dilución. Sin embargo, se han encontrado con que cuando se prepara una inyección que comprende la sustancia, existen problemas críticos tales como que el producto no puede administrarse por vía intravenosa porque (1) puesto que el ácido (2R)-2-propiloctanoico es un aceite, es insoluble e inmiscible en agua; y (2) puesto que una sal, por ejemplo, una sal de sodio, del ácido (2R)-2-propiloctanoico está en forma de cera, es difícil de manejar cuando se usa la sustancia como una sustancia farmacológica para un medicamento, y además, incluso si se disuelve en agua, la sustancia tiene un pH alto y es susceptible al enturbiamiento bajo ligeras fluctuaciones del pH. Los inventores han realizado estudios para resolver estos problemas y han encontrado como resultado que el ácido (2R)-2-propiloctanoico puede disolverse en agua en una alta concentración mezclándolo con un álcali fuerte tal como hidróxido de sodio. Sin

5 embargo, se encontró que una disolución altamente concentrada de ácido (2R)-2-propiloctanoico tal como se prepara mediante disolución de la manera descrita anteriormente tiene un pH alto, y se enturbia cuando se diluye con el fin de formular una inyección apropiada para su administración a un paciente, usando un líquido de disolución acuoso, por ejemplo, solución salina, dependiendo de la concentración de dilución; o incluso cuando la disolución está inicialmente en el estado disuelto, se enturbia, lo que resulta de la ligera fluctuación del pH, particularmente mediante un desplazamiento al lado ácido, de una manera similar al caso de la sal de sodio descrita anteriormente. Además, la disolución en una alta concentración era difícil de almacenar durante un periodo de tiempo largo debido a la aparición de alotrio insoluble dentro de la disolución en el almacenamiento a largo plazo en envases de vidrio convencionales. Por tanto, existen problemas en el uso de un fármaco que es sensible a un cambio en la concentración de fármaco o en el pH de la disolución, lo que conduce a un cambio tal como enturbiamiento. Es decir, existe de hecho el riesgo de enturbiamiento del fármaco, tras la preparación de una inyección que puede administrarse a un paciente, mediante manipulación directa de una persona implicada en servicios médicos, para uso combinado con otros agentes, o durante la acción de la administración intravascular a un paciente. Además, un agente que genera alotrio insoluble durante el almacenamiento no puede proporcionarse para una aplicación como medicamento.

10 Por tanto, un fin de la presente invención es proporcionar un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una alta concentración, que es resistente a fluctuaciones del pH y puede formularse para dar una inyección que tiene un pH adecuado para su administración a un paciente, sin enturbiamiento, usando un líquido de disolución y/o un líquido de dilución en el momento de uso; y un procedimiento para producir el mismo.

15 Además, otro fin de la presente invención es proporcionar un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una alta concentración, que no presenta los problemas de generación de alotrio insoluble incluso en almacenamiento a largo plazo.

20 Los inventores siguieron estudios intensivos y encontraron finalmente por primera vez que es posible proporcionar un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una alta concentración, que es útil como agente terapéutico y/o profiláctico para diversas enfermedades neurodegenerativas incluyendo infarto cerebral, y libre de los problemas descritos anteriormente, mediante la adición de una determinada cantidad de un ion metálico básico. Los inventores realizaron una investigación detallada basada en este hallazgo para lograr la presente invención.

25 Por tanto, la presente invención se refiere a lo siguiente:

- 30 (1) Un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y un ion metálico básico.
- (2) El medicamento según el punto (1) anterior, que es un líquido.
- (3) El medicamento según el punto (1) anterior, que es un producto semisólido.
- 35 (4) El medicamento según el punto (1) anterior, que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes del ion metálico básico basado en 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.
- (5) El medicamento según el punto (2) anterior, que es un líquido de dispersión acuosa micelar.
- (6) El medicamento según el punto (1) anterior, que comprende al menos una seleccionada de una sal metálica de ácido fosfórico, una sal metálica de ácido carbónico y una sal metálica de ácido sulfuroso, y comprende además opcionalmente un hidróxido metálico, como fuente(s) del ion metálico básico.
- 40 (7) El medicamento según el punto (1) anterior, que comprende al menos uno seleccionado de fosfato de trisodio, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, sulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio, fosfato de tripotasio, hidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de potasio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, sulfito de potasio e hidrogenosulfito de potasio, y comprende además opcionalmente hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio, como fuente(s) del ion metálico básico.
- 45 (8) El medicamento según el punto (7) anterior, en el que la fuente del ion metálico básico es (i) fosfato de trisodio, (ii) hidrogenofosfato de disodio e hidróxido de sodio, o (iii) dihidrogenofosfato de sodio e hidróxido de sodio.
- (9) El medicamento según el punto (2) anterior, que tiene un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0.
- 50 (10) El medicamento según el punto (9) anterior, en el que el pH es de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0.
- (11) El medicamento según el punto (1) anterior, que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes del ion sodio básico basado en 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo; comprende al menos una seleccionada de una sal de sodio de ácido fosfórico y una sal de sodio de ácido carbónico,

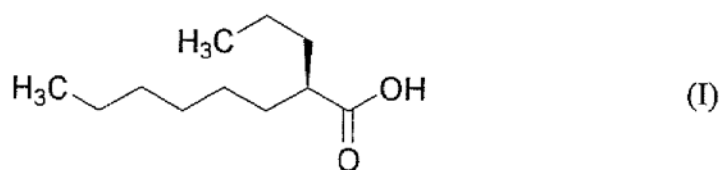
- y comprende además opcionalmente hidróxido de sodio, como fuente(s) del ion sodio básico; y tiene un pH de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0.
- (12) El medicamento según el punto (1) anterior, en el que la sal de ácido (2R)-2-propiloctanoico es una sal de sodio o una sal de aminoácido natural básico.
- 5 (13) El medicamento según el punto (2) anterior, que comprende de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 100 mg de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo por ml.
- (14) El medicamento según el punto (1) anterior, con el que se llena un recipiente de plástico, un recipiente de vidrio cuya superficie interna está recubierta con silicona o un recipiente de vidrio cuya superficie interna está tratada en la superficie con dióxido de silicio.
- 10 (15) El medicamento según el punto (1) anterior, que puede obtenerse disolviendo ácido (2R)-2-propiloctanoico en una disolución acuosa que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes del ion metálico básico basado en 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico.
- (16) Un medicamento que tiene solubilidad mejorada en una infusión, que se prepara usando ácido (2R)-2-propiloctanoico y de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de un ion metálico básico basado en 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico.
- 15 (17) El medicamento según el punto (1) anterior, que es un agente para prevenir y/o tratar enfermedades neurodegenerativas, enfermedades o trastornos nerviosos que necesitan regeneración nerviosa.
- (18) Un procedimiento para producir un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y un ion metálico básico, que comprende disolver el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, uno o al menos dos seleccionados de una sal metálica de ácido fosfórico, una sal metálica de ácido carbónico y una sal metálica de ácido sulfuroso, y opcionalmente hidróxido metálico en agua para preparar de ese modo una disolución que comprende de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 100 mg/ml de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y que tiene a pH de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0; y llenar con la disolución un envase de plástico o un envase de vidrio cuya superficie interna está tratada en la superficie con dióxido de silicio, seguido por esterilización con vapor a alta presión.
- 20 (19) Un método para usar un ion metálico básico, que comprende preparar de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de la fuente del ion metálico básico basado en 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico y agua como disolvente; y mezclar el ácido (2R)-2-propiloctanoico con agua en presencia del ion metálico básico para disolver de ese modo el ácido (2R)-2-propiloctanoico en agua.
- 25 (20) Una sal metálica o una sal de aminoácido natural básico de ácido (2R)-2-propiloctanoico.
- (21) La sal según el punto (20) anterior, que es una sal de metal alcalino monovalente.
- (22) La sal según el punto (21) anterior, que es sal de sodio del ácido (2R)-2-propiloctanoico.
- (23) Un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, que es un líquido que tiene un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0.
- 30 (24) El medicamento según el punto (23) anterior, en el que el pH es de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0.
- (25) El medicamento según el punto (23) anterior, que es acuoso.
- (26) El medicamento según el punto (23) anterior, que comprende además un ion metálico básico.
- 40 (27) El medicamento según el punto (26) anterior, en el que la fuente del ion metálico básico es hidrogenofosfato de disodio e hidróxido de sodio.
- (28) El medicamento según el punto (27) anterior, que comprende, por ml, aproximadamente 50 mg de ácido (2R)-2-propiloctanoico, aproximadamente 80 mg de hidrogenofosfato de disodio dodecahidratado e hidróxido de sodio; y tiene un pH de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0.
- (29) Un envase hecho de plástico, que se llena con 4 ml, 8 ml o 20 ml del medicamento según el punto (28) anterior.
- 45 (30) El recipiente según el punto (29) anterior, que es una ampolla hecha de polietileno o polipropileno, o una jeringuilla hecha de poliolefina cíclica.
- (31) Un medicamento según el punto (1) anterior para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, enfermedades o trastornos nerviosos que necesitan regeneración nerviosa, que comprende administrar una cantidad eficaz a un mamífero.

(32) Uso del medicamento según el punto (1) anterior para la fabricación de un agente para prevenir y/o tratar enfermedades neurodegenerativas, enfermedades o trastornos nerviosos que necesitan regeneración nerviosa.

5 (33) Un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico y de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de un ion sodio básico basado en 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico, que comprende hidrogenofosfato de disodio e hidróxido de sodio como fuentes del ion sodio básico; y tiene un pH de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0.

(34) El medicamento según el punto (33) anterior, con el que se llena una ampolla hecha de polietileno o polipropileno, o una jeringuilla hecha de poliolefina cíclica.

El ácido (2R)-2-propiloctanoico usado en la presente invención es un compuesto representado por la fórmula (I):



10

en la que  representa configuración β.

La sal de ácido (2R)-2-propiloctanoico es preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable. La sal farmacéuticamente aceptable es preferiblemente una sal soluble en agua no tóxica.

15 Los ejemplos de sal de ácido (2R)-2-propiloctanoico adecuada, por ejemplo, incluyen sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con aminoácidos naturales básicos y similares.

La sal con una base inorgánica es preferiblemente, por ejemplo, una sal de metal alcalino (por ejemplo, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de litio, etc.), una sal de amonio (por ejemplo, una sal de tetrametilamonio, una sal de tetrabutilamonio, etc.).

20 La sal con una base orgánica es preferiblemente, por ejemplo, una sal con alquilamina (por ejemplo, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etc.), amina heterocíclica (por ejemplo, piridina, picolina, piperidina, etc.), alcanolamina (por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etc.), dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, tris(hidroximetil)metilamina, N-metil-D-glucamina o similares.

25 La sal con un aminoácido natural básico no está particularmente limitada, siempre que sea una sal con un aminoácido básico que está presente de manera natural y pueda purificarse, y es preferiblemente, por ejemplo, una sal con arginina, lisina, ornitina, histidina o similares. Entre éstas, se prefieren más, por ejemplo, una sal de metal alcalino o una sal de aminoácido natural básico, y se prefiere particularmente una sal de sodio.

30 En la presente invención, el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo no se limita a los que son sustancias individuales sustancialmente puras, y pueden incluir impurezas (por ejemplo, subproductos, disolventes, materiales de partida, etc. que se originan del procedimiento de preparación, o productos de descomposición, etc.) dentro del alcance aceptable en un principio activo para un medicamento. El contenido de las impurezas aceptables en un principio activo para un medicamento puede depender de las impurezas contenidas, pero el contenido es preferiblemente, por ejemplo, de aproximadamente 20 ppm o menos para metales pesados, de aproximadamente el 1,49% en peso o menos para el isómero (S) que es un isómero óptico, de aproximadamente 5.000 ppm o menos en total para disolventes residuales tales como 2-propanol o heptano, y de aproximadamente el 0,2% en peso o menos para el agua, respectivamente.

35 El ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo puede prepararse mediante métodos conocidos *per se*, por ejemplo, los métodos descritos en la memoria descriptiva del documento EP 0632008, la memoria descriptiva del documento WO 99/58513, la memoria descriptiva del documento WO 00/48982, la memoria descriptiva del documento JP 3032447 (número de registro), la memoria descriptiva del documento JP 3084345 (número de registro) o mediante combinaciones apropiadas de tales métodos.

40 Por ejemplo, una sal de metal alcalino o una sal de aminoácido natural básico del ácido (2R)-2-propiloctanoico puede prepararse mezclando, en un disolvente a base de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, etc.) o un disolvente a base de éter (por ejemplo, dioxano, etc.), ácido (2R)-2-propiloctanoico con 1 equivalente de un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.) o con 1 equivalente de un aminoácido natural básico (por ejemplo, arginina, lisina, etc.) en presencia o ausencia de agua, y haciendo reaccionar la mezcla a de 0 a 45 40°C.

- 5 El producto de reacción puede purificarse mediante medios de purificación convencionales, por ejemplo, mediante destilación a presión reducida o atmosférica, cromatografía de líquidos de alta resolución usando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía en capa fina o cromatografía en columna, o mediante métodos convencionales tales como lavado y recristalización. Además, si es necesario, puede someterse el producto a tratamientos tales como liofilización.
- La solubilidad en agua del ácido (2R)-2-propiloctanoico puede mejorarse convirtiendo el compuesto en su sal.
- El medicamento de la presente invención significa un precursor de inyección que puede formularse para dar una inyección que puede administrarse a un paciente, usando un líquido de disolución y/o un líquido de dilución o similares en el momento de uso.
- 10 El medicamento de la presente invención no está limitado en su forma. Es decir, el medicamento de la presente invención puede ser un medicamento líquido que se denomina generalmente una inyección enriquecida o una inyección concentrada, o un medicamento sólido tal como un medicamento liofilizado. Además, puede ser un medicamento semisólido en forma de gel.
- 15 En el caso de un medicamento líquido, una inyección puede formularse usando directamente un líquido de dilución; y en el caso de un medicamento sólido o semisólido, una inyección puede formularse proporcionado en primer lugar una disolución que tiene una alta concentración usando un líquido de disolución y diluyendo entonces la disolución con un líquido de dilución. Aunque es posible usar un medicamento sólido o semisólido directamente como una inyección, en este caso puede ser difícil proporcionar una dispersión o disolución homogénea.
- 20 Por tanto, el medicamento de la presente invención es preferiblemente un líquido, y se prefiere particularmente un medicamento acuoso, es decir, un medicamento en que un medio es sustancialmente agua. Especialmente, se prefiere un medicamento acuoso que tiene un pH de aproximadamente 7,0 o más (por ejemplo, preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente 7,0 hasta aproximadamente 12,0, y más preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente 8,4 hasta aproximadamente 9,0). Además, en el caso de un medicamento sólido o un medicamento semisólido, se prefiere un medicamento que tiene un pH de aproximadamente 7,0 o más (por ejemplo, preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente 7,0 hasta aproximadamente 12,0, y más preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente 8,4 hasta aproximadamente 9,0) cuando se formula en un líquido en una alta concentración usando un líquido de disolución.
- 25 En la memoria descriptiva de la presente invención, una inyección puede ser una composición inyectable líquida que puede administrarse directamente por vía parenteral a un paciente, y por tanto la inyección preparada usando el medicamento de la presente invención puede estar en forma de, por ejemplo, una inyección acuosa, una inyección no acuosa, una inyección de suspensión, una inyección de emulsión, una infusión o similares. Además, la inyección preparada puede aplicarse a tejidos por vía intramuscular, por vía intradérmica, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía intraperitoneal, por vía intratecal.
- 30 El medicamento de la presente invención comprende un ion metálico básico, además del principio activo ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.
- 35 En la memoria descriptiva de la presente invención, el término "ion metálico básico" significa un ion metálico suministrado por un compuesto metálico en una disolución acuosa, y preferiblemente un ion metálico suministrado por un compuesto metálico que muestra alcalinidad en una disolución acuosa. El ion metálico básico está presente como un ion metálico cuando el medicamento de la presente invención es un líquido, y como un posible ion metálico cuando el medicamento de la presente invención es un producto sólido o semisólido.
- 40 El término "posible ion metálico" tal como se usa en el presente documento significa que el metal en un compuesto metálico se convierte en un ion metálico cuando el compuesto metálico se lleva al estado que puede ionizarse (por ejemplo, una disolución acuosa, etc.), por ejemplo, por medio de una operación tal como adición de agua.
- 45 El compuesto metálico que sirve como fuente del ion metálico básico no está particularmente limitado, e incluye, por ejemplo, una sal metálica de ácido débil, hidróxido metálico.
- 50 El ácido débil que constituye una sal metálica de ácido débil puede ser ácido orgánico o inorgánico, o incluso ácido polivalente. El ácido débil incluye, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido bórico, ácido sulfuroso, ácido sulfónico orgánico, ácidos carboxílicos orgánicos C2-6 (por ejemplo, ácidos carboxílicos orgánicos C2-6 de mono a trivalentes, es decir, ácidos monocarboxílicos alifáticos C2-6, ácidos dicarboxílicos o ácidos tricarboxílicos, etc.), y otros ácidos orgánicos. La sal metálica de ácido débil de la presente invención incluye, por ejemplo, las sales formadas por esos ácidos débiles con metales alcalinos monovalentes (por ejemplo, sodio, potasio, litio, rubidio, cesio, francio, etc.).
- Como metal alcalino monovalente, se prefieren, por ejemplo, sodio, potasio, litio y similares, prefiriéndose más sodio y potasio. Se prefiere particularmente sodio.
- 55 La sal metálica de ácido débil según la presente invención incluye, por ejemplo, sales metálicas de ácido fosfórico:

preferiblemente hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio, fosfato de trisodio, hidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de potasio, fosfato de tripotasio y similares; sales metálicas de ácido carbónico: preferiblemente carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio y similares; sales metálicas de ácido bórico: preferiblemente borato de sodio, borato de potasio y similares; sales metálicas de ácido sulfuroso: preferiblemente sulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio, sulfito de potasio, hidrogenosulfito de potasio y similares; sales metálicas de ácido sulfónico orgánico: preferiblemente canforsulfonato de sodio, metanosulfonato de sodio, etanosulfonato de sodio, trifluorometanosulfonato de sodio, toluenosulfonato de sodio, naftalenosulfonato de sodio, 2-hidroxietanosulfonato de sodio, aminoetanosulfonato de sodio, canforsulfonato de potasio, metanosulfonato de potasio, etanosulfonato de potasio, trifluorometanosulfonato de potasio, toluenosulfonato de potasio, naftalenosulfonato de potasio, 2-hidroxietanosulfonato de potasio, aminoetanosulfonato de potasio y similares; y sales metálicas de ácidos carboxílicos orgánicos C2-6: preferiblemente acetato de sodio, propionato de sodio, valerato de sodio, oxalato de sodio, ascorbato de sodio, lactato de sodio, succinato de sodio, citrato de sodio, citrato de disodio, malato de sodio, tartrato de sodio, maleato de sodio, fumarato de sodio, aminoacetato de sodio, acetato de potasio, propionato de potasio, valerato de potasio, oxalato de potasio, ascorbato de potasio, lactato de potasio, succinato de potasio, citrato de potasio, citrato de disodio, malato de potasio, tartrato de potasio, maleato de potasio, fumarato de potasio, aminoacetato de potasio y similares.

Además de estos, también puede hacerse uso de, por ejemplo, aspartato de sodio, glutamato de sodio, acetiltriptófano de sodio, caprilato de sodio, gluconato de sodio, salicilato de sodio, pentaacetato de dietilentiaramina de sodio, tioglicolato de sodio, tiocianato de potasio, tiosulfato de sodio, desoxicolato de sodio, piro-sulfito de potasio, piro-sulfito de sodio, metanosulfobenzoato de sodio, benzoato de sodio, pirofosfato de sodio, aspartato de potasio, glutamato de potasio, acetiltriptófano de potasio, caprilato de potasio, gluconato de potasio, salicilato de potasio, pentaacetato de dietilentiaramina de potasio, tioglicolato de potasio, tiocianato de sodio, tiosulfato de potasio, desoxicolato de potasio, metanosulfobenzoato de potasio, benzoato de potasio, pirofosfato de potasio y similares.

La sal metálica de ácido débil según la presente invención incluye preferiblemente, por ejemplo, una sal metálica de ácido fosfórico, una sal metálica de ácido carbónico, una sal metálica de ácido sulfuroso o similares. En particular, se prefieren sales metálicas de ácido fosfórico (por ejemplo, fosfato de trisodio, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio, fosfato de tripotasio, hidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de potasio, etc.), prefiriéndose particularmente fosfato de trisodio o hidrogenofosfato de disodio.

Una sal metálica de ácido débil de ese tipo puede incorporarse en el medicamento de la presente invención, no sólo en su forma anhidra sino también en forma de solvato tal como hidrato (por ejemplo, en el caso de fosfato metálico, en particular fosfato de sodio, fosfato de trisodio dodecahidratado, dihidrogenofosfato de sodio dihidratado, hidrogenofosfato de disodio dodecahidratado, etc.).

La sal metálica de ácido débil se mezcla en el estado de disolución o en el estado sólido.

Además, las sales metálicas de ácidos débiles pueden usarse en combinación de dos o más componentes, si es necesario.

Entre las sales metálicas de ácidos débiles, se prefiere una sal metálica que tiene su valor de pKa en el intervalo de pH básico. En el caso de sales metálicas de ácidos débiles polivalentes, se prefiere una sal metálica que tiene al menos uno de sus valores de pKa plurales en el intervalo de pH básico.

En la memoria descriptiva de la presente invención, el hidróxido metálico incluye, por ejemplo, los hidróxidos de los metales alcalinos monovalentes descritos anteriormente. Los ejemplos específicos incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de rubidio, hidróxido de cesio, hidróxido de francio y similares, y entre estos, se prefieren, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares, prefiriéndose más hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Se prefiere particularmente hidróxido de sodio.

Tal hidróxido metálico se mezcla en el estado de disolución o en el estado sólido.

Además, el hidróxido metálico puede usarse en combinación de dos o más compuestos, si es necesario.

En el medicamento de la presente invención, la sal metálica de ácido débil añadida como fuente del ion metálico básico también funciona como agente de tamponamiento y como agente de disolución. Es posible preparar el medicamento de la presente invención que es resistente a fluctuaciones del pH, por medio de la sal metálica de ácido débil ya que se disocia en el medicamento, más específicamente en la inyección, e interacciona con hidróxido metálico, o ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo

Específicamente, por ejemplo, en un medicamento acuoso que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico y fosfato de trisodio, el ácido (2R)-2-propiloctanoico se convierte en sal de sodio del ácido (2R)-2-propiloctanoico por medio de iones sodio donados por fosfato de trisodio y se disuelve en agua. Además, el fosfato de trisodio se convierte, ya que libera iones sodio en la disolución acuosa, en hidrogenofosfato de disodio y adicionalmente en dihidrogenofosfato de sodio. Cuando tales sustancias coexisten en equilibrio en el medicamento acuoso, es decir, la disolución acuosa, el medicamento de la presente invención logra la capacidad de tamponamiento.

- 5 En otra realización, por ejemplo, en un medicamento acuoso que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico e hidrogenofosfato de disodio así como hidróxido de sodio, el ácido (2R)-2-propiloctanoico se convierte en sal de sodio del ácido (2R)-2-propiloctanoico por medio de iones sodio donados por hidróxido de sodio y/o hidrogenofosfato de disodio, y se disuelve en agua. El hidróxido de sodio y/o hidrogenofosfato de disodio, ya que intercambian iones sodio en la disolución acuosa, se colocan en el estado en el que se añade fosfato de trisodio, es decir, el estado en el que el hidrogenofosfato de disodio y el dihidrogenofosfato de sodio coexisten en la disolución acuosa, o en un estado que se aproxima al primer estado, y llegan a existir en equilibrio, y por tanto presentan la capacidad de tamponamiento.
- 10 Por tanto, con respecto al medicamento de la presente invención, la sal metálica de ácido débil interacciona con hidróxido metálico, o ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y presenta los mismos efectos que en el caso de la adición de un tampón a base de fosfato monobásico-fosfato dibásico, o un tampón a base de carbonato-hidrogenocarbonato, de modo que el medicamento de la presente invención puede lograr la capacidad de tamponamiento.
- 15 En el medicamento de la presente invención, el hidróxido metálico que se añade como fuente de un ion metálico básico también funciona como agente de disolución o agente de ajuste del pH. Es decir, el hidróxido metálico puede usarse para ajustar el pH o para disolver el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.
- 20 Tal como se describió anteriormente, el medicamento de la presente invención puede ser un líquido, un producto sólido o semisólido, y cuando el medicamento de la invención es un medicamento líquido, particularmente un medicamento acuoso, por ejemplo, el hidróxido metálico puede usarse para disolver el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo a una alta concentración.
- Además, cuando el medicamento de la invención es un medicamento sólido o semisólido, tras la preparación de un líquido en una alta concentración usando cualquier líquido de disolución (preferiblemente, agua (por ejemplo, agua para inyección, etc.), o similar), el hidróxido metálico puede añadirse para disolver el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.
- 25 La adición de hidróxido metálico sería necesaria para el medicamento de la presente invención, por ejemplo, cuando la sal metálica de ácido débil descrita anteriormente es insuficiente, o cuando no puede lograrse el pH del medicamento en un intervalo preferido (pH 7,0 o más, más preferiblemente pH de 7,0 a 12,0, y de manera particularmente preferible pH de 8,4 a 9,0) con las sales metálicas de ácidos débiles sólo, o cuando no se disuelve el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, o similares. En tales circunstancias, la cantidad de la sal metálica de ácido débil puede aumentarse hasta un intervalo deseado, o puede disolverse el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo mediante la adición de hidróxido metálico.
- 30 En el medicamento de la presente invención, el contenido del compuesto metálico descrito anteriormente (sal metálica de ácidos débiles, hidróxido metálico o similares) no está particularmente limitada, pero será preferible que el contenido del ion metálico básico suministrado por el compuesto metálico esté en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, y más preferiblemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3,5 equivalentes basado en 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.
- 35 En el medicamento de la presente invención, los compuestos metálicos, es decir, las sales metálicas de ácidos débiles o hidróxidos metálicos, pueden usarse solos o en combinación como fuente del ion metálico básico, y es preferible usar al menos una sal metálica de ácido débil.
- 40 Cuando se usa sólo hidróxido metálico como fuente del ion metálico básico, por ejemplo, cuando se usa aproximadamente 1 equivalente (por ejemplo, 0,95 equivalente o similares) de hidróxido de sodio basado en 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico, es posible disolver el ácido (2R)-2-propiloctanoico en agua (por ejemplo, agua para inyección o similar); sin embargo, la disolución resultante tiene un pH alto, y ocasionalmente puede no lograr la resistencia a fluctuaciones del pH, que es uno de los efectos de la presente invención.
- 45 Además, cuando se usa una sal de ácido (2R)-2-propiloctanoico, por ejemplo, una sal de sodio del ácido (2R)-2-propiloctanoico, puede disolverse en agua sin adición de hidróxido metálico.
- No obstante, la disolución resultante tiene un pH alto, y ocasionalmente puede no lograr la resistencia a fluctuaciones del pH, que es uno de los efectos de la presente invención, tal como se mencionó anteriormente. Por tanto, el medicamento de la presente invención es preferiblemente un medicamento que comprende al menos una sal metálica de ácido débil y comprende además opcionalmente un hidróxido metálico.
- 50 Un ejemplo apropiado del medicamento de la presente invención es, por ejemplo, un medicamento que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de un ion metálico básico basado en 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo; comprende al menos una seleccionada de una sal metálica de ácido fosfórico, una sal metálica de ácido carbónico y una sal metálica de ácido sulfuroso, y comprende además
- 55 opcionalmente un hidróxido metálico, como fuente del ion metálico básico; y tiene un pH de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0, y similares.

En el presente documento, las sales metálicas de ácido fosfórico preferidas incluyen, por ejemplo, fosfato de trisodio, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio o hidratos de los mismos; las sales metálicas de ácido carbónico preferidas incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o hidratos de los mismos; y las sales metálicas de ácido sulfuroso preferidas incluyen, por ejemplo, sulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio o hidratos de los mismos. También se prefieren sales metálicas de estos ácidos que comprenden potasio en lugar de sodio.

Además, los hidróxidos metálicos preferidos incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares. Tal como se describió anteriormente, estos hidróxidos metálicos pueden usarse en mezclas. Los intervalos preferidos del contenido de la sal metálica respectiva y del contenido del hidróxido metálico se ilustrarán a continuación, tal como se expresa en el peso basado en el número de moles de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo. Sin embargo, estos son sólo valores a modo de ejemplo para el caso de usar compuestos que comprenden sodio, y si se usan compuestos que comprenden potasio en lugar de sodio, los valores deben modificarse de manera apropiada según el peso molecular del elemento. El contenido de las sales de sodio de ácido fosfórico, ácido carbónico o ácido sulfuroso basado en 1 mol de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, es decir, el contenido de estas sales correspondientes a de 1 a 5 equivalentes es, por ejemplo, tal como sigue: (1) de aproximadamente 54,7 g a aproximadamente 273,2 g de fosfato de trisodio; (2) de aproximadamente 71,0 g a aproximadamente 354,9 g de hidrogenofosfato de disodio; (3) de aproximadamente 120,0 g a aproximadamente 600,0 g de dihidrogenofosfato de sodio; (4) de aproximadamente 53,0 g a aproximadamente 265,0 g de carbonato de sodio; (5) de aproximadamente 84,0 g a aproximadamente 420,0 g de hidrogenocarbonato de sodio; (6) de aproximadamente 53,0 g a aproximadamente 265,0 g de sulfito de sodio; (7) de aproximadamente 104,0 g a aproximadamente 520,0 g de hidrogenosulfito de sodio; y similares. Estos contenidos se expresan todos como el peso de un no solvato (por ejemplo, un anhidrato).

En el caso de usar un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.) que comprende uno de estos componentes, es preferible que el peso de adición, tal como se expresa como el peso deducido del peso de disolvente (por ejemplo, agua, etc.), se encuentre dentro del intervalo del peso de no solvato tal como se describió anteriormente.

En cuanto a si es necesario añadir hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio, puede determinarse tal como se describió anteriormente. En la realización descrita anteriormente, por ejemplo, en el caso de usar hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenosulfito de sodio, hidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenosulfito de potasio o similares, es preferible añadir hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio. Sin embargo, cuando se añade hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio, es preferible ajustar la cantidad de la sal metálica de ácido débil añadida de manera apropiada, preferiblemente de modo que la cantidad total del ion metálico básico sea de 1 a 5 equivalentes, teniendo cuidado de no alterar la capacidad de tamponamiento y no apartarse del intervalo preferible del pH.

Por ejemplo, en el caso de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, los ejemplos preferidos del medicamento que comprende hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio incluyen un medicamento que comprende aproximadamente 1 equivalente del correspondiente hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio y de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 equivalentes de la correspondiente sal metálica de ácido débil, por ejemplo, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenosulfito de sodio, hidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenosulfito de potasio o similares.

Además, como método de uso de un ion metálico no básico, también es posible, mediante la adición de al menos una determinada cantidad de, por ejemplo, tris(hidroximetil)aminometano en lugar de las sales metálicas descritas anteriormente, proporcionar un medicamento que tiene el mismo efecto, es decir, proporcionar un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una alta concentración, que es resistente a la fluctuación de pH y que puede formularse, sin enturbiamiento, para dar una inyección que tiene un pH adecuado para su administración a un paciente usando un líquido de disolución y/o un líquido de dilución en el momento de uso. Sin embargo, si se usa tris(hidroximetil)aminometano, es preferible usar un método de esterilización que no implique calentamiento, tal como esterilización por filtración, entre las operaciones de esterilización tal como se describe a continuación para el medicamento de la presente invención.

El medicamento de la presente invención puede comprender además aditivos adecuados que se usan generalmente para inyecciones. Los aditivos incluyen, por ejemplo, disoluciones acuosas de N-hidroxietyl-lactamida al 70% v/v, D-sorbitol, D-manitol, DL-metionina, ácido L-aspártico, L-alanina, L-arginina, ácido L-glutámico, L-lisina, L-glutamato de potasio, L-glutamato de sodio, L-cistina, L-cisteína, L-histidina, L-metionina, N,N-dimetilacetamida, ácido ascórbico, acetiltriptófano de sodio, ácido aminoetilsulfónico, ácido aminoacético, goma arábica, goma arábica en polvo, alfa-tioglicerina, albúmina, inositol, etanol, etilurea, etilendiamina, edetato de calcio y sodio, edetato de sodio, ácido oleico, caprilato de sodio, carmelosa sódica, xilitol, ácido cítrico, citrato de sodio, citrato de disodio, glicerina, gluconato de calcio, gluconato de sodio, gluconato de magnesio, creatinina, clorobutanol, etanolamida del ácido genticónico, ácido succínico, aceite de sésamo, condroitinsulfato de sodio, salicilato de sodio, dietanolamina, pentaacetato de dietilentríamina, sesquioleato de sorbitano, gelatina, hidrolizado de gelatina, éster de ácido graso de sorbitano, aceite de soja, ácido tioglicólico, tioglicolato de sodio, tiocianato de potasio, tiomalato de sodio, tiosulfato

de sodio, aceite de camelia, dextrano 40, dextrano 70, desoxicolato de sodio, trietanolamina, trometamol, formaldehído de sodio, sulfoxilato, amida nicotínica, paraoxibenzoato de etilo, paraoxibenzoato de butilo, paraoxibenzoato de propilo, paraoxibenzoato de metilo, hidroxipropilcelulosa, aceite de ricino, piro-sulfito de potasio, piro-sulfito de sodio, fenol, butilhidroxianisol, glucosa, propilenglicol, heparinato de sodio, alcohol bencílico, polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol, aceite de ricino de polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, aceite de ricino 50 hidrogenado de polioxietileno, aceite de ricino 60 hidrogenado de polioxietileno, polisorbato 80, macrogol 400, macrogol 4000, maltosa, meglumina, metanosulfobenzoato de sodio, monoetanolamina, monoestearato de aluminio, monolaurato de polioxietilensorbitano (20 E.O.), aceite de cacahuete, ácido fosfórico, fosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de potasio, sulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio, ácido benzoico, benzoato de sodio, benzoato de bencilo, cloruro de aluminio, cloruro de sodio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de magnesio, cloruro de zinc, disolución de cloruro de zinc, cloruro de estaño(I), cloruro de hierro(II), ácido clorhídrico, cloruro de arginina, cloruro de cisteína, cloruro de lisina, fructosa, gel de aluminio secado, sulfito de sodio secado, ácido clorhídrico diluido, lecitina de yema de huevo altamente purificada, óxido de calcio, óxido de zinc, ácido tartárico, bromuro de calcio, bromuro de sodio, ácido acético, acetato de amonio, acetato de sodio, acetato de zinc, hidróxido de aluminio, gelatina purificada, lecitina de soja purificada, aceite de soja purificado, sacarosa purificada, lecitina de yema de huevo purificada, hidrogenocarbonato de sodio, agua para inyección, ácido de azúcar de calcio, ácido láctico, lactato de etilo, una disolución de lactato de sodio, lactosa, urea, glicerina concentrada, ácido acético glacial, etanol anhidro, ácido cítrico anhidro, pirofosfato de sodio anhidro, ácido maleico anhidro, cloruro de estaño(I) anhidro, acetato de sodio anhidro, ácido sulfúrico, sulfato de aluminio y potasio, sulfato de potasio, sulfato de magnesio y similares. Estos aditivos se mezclan generalmente en las proporciones usadas en inyecciones convencionales.

Tal como conoce bien un experto en la técnica, o tal como se describe en *Iyakuhi Tenkabutsu Jiten* (Diccionario de Aditivos Farmacéuticos) (editado por Japan Pharmaceutical Excipients Council) publicado por Yakuji Nippo Limited en 2000, tales aditivos pueden clasificarse según el uso previsto, por ejemplo, en un estabilizante, un tensioactivo, un tampón, un agente de ajuste del pH, un solubilizante, un antioxidante, un desespumante, un agente isotónico, un emulsionante, u agente de suspensión, un conservante, un agente calmante, un agente de disolución, un adyuvante de solubilización o similares.

Además, estos aditivos pueden añadirse en combinación de dos o más componentes, si es necesario.

Los diversos aditivos enumerados en el presente documento también incluyen los que funcionan como fuente del ion metálico básico. Cuando se usan aditivos que funcionan como fuente del ion metálico básico, también es preferible que la cantidad total de los iones metálicos básicos en el medicamento se encuentre preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes.

El medicamento de la presente invención también incluye todos de estos medicamentos que comprenden ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, y un ion metálico básico (preferiblemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de un ion metálico básico basado en 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo).

El contenido de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo como principio activo no está limitada, pero será adecuado que la cantidad, en el caso de un medicamento líquido, sea de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 100 mg de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo por ml en cuanto a ácido (2R)-2-propiloctanoico. Especialmente, teniendo en consideración el método de uso del medicamento tal como se formula para dar una inyección mediante dilución en una infusión o similar, el contenido es preferiblemente, por ejemplo, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg por ml, más preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg por ml y de manera particularmente preferible de aproximadamente 50 mg por ml. Además, en el caso de un medicamento sólido o un medicamento semisólido, es adecuado disolver el medicamento en cualquier líquido de disolución (preferiblemente, agua (por ejemplo, agua para inyección, etc.), etc.) en un envase tal como un vial o una ampolla, de modo que 1 ml de la disolución comprenda la cantidad descrita anteriormente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.

Cuando el medicamento de la presente invención es un medicamento acuoso que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una alta concentración (particularmente, aproximadamente 20 mg/ml o más), el medicamento adopta la forma de un líquido de dispersión acuosa micelar.

El líquido de dispersión acuosa micelar significa que las micelas, es decir, agregados formados por ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, o agregados formados a partir de la interacción de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo con un ion metálico básico, se dispersan de manera homogénea en el agua del medio, y sus propiedades (por ejemplo, fluidez o similar) no son significativamente diferentes de las de disoluciones acuosas convencionales. Al tener la forma de un líquido de dispersión acuosa micelar, el medicamento de la presente invención puede comprender ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una alta concentración mientras que mantiene la operatividad igual a la de disoluciones acuosas. Puede determinarse si el medicamento es o no un líquido de dispersión acuosa micelar llevando a cabo métodos convencionales que hacen uso de las propiedades de micelas, por ejemplo, el método de tinción de grasas.

- 5 El método de tinción de grasas incluye, por ejemplo, un método de mezclar una disolución de un colorante soluble en grasa (por ejemplo, Sudán III, cloruro de piacianol, rodamina 6G, etc.) con la disolución en prueba, seguido por centrifugación tras un determinado periodo de tiempo, y medir la absorbancia del sobrenadante que es inherente al colorante soluble en grasa usado. Si la absorbancia del sobrenadante puede medirse según este método de prueba, implica que el colorante soluble en grasa está presente dentro de las micelas, es decir, se han formado micelas, y por tanto es posible determinar que se ha formado un líquido de dispersión acuosa micelar. También es posible definir la concentración crítica de formación de micelas, es decir, una concentración micelar crítica (CMC), por medio de una prueba de ese tipo.
- 10 La concentración micelar crítica no puede determinarse exactamente ya que depende de la sustancia que forma micelas, el tipo de iones coexistentes y la concentración de los mismos, la fuerza iónica, e incluso de la temperatura. Pero en el caso de un medicamento acuoso que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de ion sodio básico basado en 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico, la concentración micelar crítica está en el intervalo de aproximadamente 20-25 mg/ml a temperatura ambiente.
- 15 El medicamento de la presente invención puede obtenerse disolviendo ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo junto con la fuente descrita anteriormente del ion metálico básico y, si es necesario, con los aditivos descritos anteriormente, en agua (por ejemplo, agua para inyección, etc.), y llenando con la disolución un vial o una ampolla, si es necesario, seguido por liofilización.
- 20 El procedimiento de disolución puede llevarse a cabo en cualquier orden. Por ejemplo, puede disolverse ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una disolución mezclada con una disolución acuosa de una sal metálica de ácido débil, que es la fuente del ion metálico básico (por ejemplo, una disolución acuosa de fosfato de trisodio, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, sulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio, fosfato de tripotasio, hidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de potasio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, sulfito de potasio, hidrogenosulfito de potasio o similares), o una disolución acuosa de hidróxido metálico (por ejemplo, una disolución acuosa de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o similares), o el sólido de cada componente puede pesarse, mezclarse y entonces disolverse en agua.
- 25 También es posible preparar una disolución transparente añadiendo en primer lugar agua a ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo para producir una disolución turbia, y luego añadiendo a la misma una cantidad necesaria de una sal metálica de ácido débil y opcionalmente hidróxido metálico. Además, tal como se describió anteriormente, la sal metálica de ácido débil en el medicamento de la presente invención se disocia en la disolución, se lleva a equilibrio y presenta la capacidad de tamponamiento.
- 30 El ion metálico alcalino monovalente que se deriva de la sal metálica de ácido débil o hidróxido metálico puede reaccionar con ácido (2R)-2-propiloctanoico para contribuir a la disolución del mismo formando una sal. Por tanto, el medicamento de la presente invención puede tener ocasionalmente los componentes detectados en la disolución que son diferentes de los componentes usados en la formulación, es decir, los materiales de partida. Por ejemplo, un medicamento formulado disolviendo ácido (2R)-2-propiloctanoico y fosfato de trisodio en agua, da como resultado la formación de, por ejemplo, una sal de sodio del ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio, fosfato de trisodio y/o sus iones, etc, en la disolución acuosa, y en la disolución, lo que conduce al equilibrio. Por tanto, el medicamento de la presente invención puede prepararse mezclando la composición de disolución en equilibrio o los componentes que pueden constituir la composición de disolución en equilibrio.
- 35 La liofilización puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales. En general, es preferible usar un método en el que se congela el medicamento a una temperatura de -25°C o inferior y entonces se seca mientras que se eleva la temperatura de los estantes hasta de 25 a 40°C, y mientras que se mantiene el grado de vacío en la cámara seca a aproximadamente 13,3 Pa o menos.
- 40 Además, el medicamento, en particular el medicamento semisólido, de la presente invención puede obtenerse cargando, tras amasado si es necesario, ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, junto con la fuente del ion metálico básico descrito anteriormente y opcionalmente con los aditivos descritos anteriormente, en un vial o una ampolla. Aunque el medicamento semisólido así obtenido puede variar en el estado dependiendo de condiciones tales como la presencia o ausencia de amasado, la temperatura, la cantidad de la fuente añadida del ion metálico básico, etc., y por ejemplo, cuando se mezcla aproximadamente 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico con aproximadamente 3 equivalentes de la fuente de los iones sodio básicos y se amasa, el medicamento está en forma de un agente gelificante incoloro.
- 45 El medicamento puede prepararse de manera convencional para dar un medicamento aséptico sometiéndolo a los mismos procedimientos de esterilización que inyecciones habituales. Específicamente, por ejemplo, es posible proporcionar un medicamento aséptico, tras mezclar los respectivos componentes según los procedimientos descritos anteriormente, sometiéndolo a una operación tal como, por ejemplo, esterilización por filtración con filtro de esterilización antes de cargar en recipientes adecuados tales como, por ejemplo, ampollas o viales, o sometiéndolo a una operación tal como, por ejemplo, esterilización por irradiación o esterilización con vapor a alta presión
- 50
- 55

(autoclave) tras cargarlo en envases.

También es posible llevar a cabo procedimientos tales como filtración usando un filtro libre de polvo (por ejemplo, una membrana de metilcelulosa de 0,45 μm , una membrana de nailon 66 de 0,45 μm , un polifluorovinilideno de 0,45 μm , etc.), antes de cargar el medicamento en sus envases, si es necesario.

- 5 Como tratamiento de esterilización para el medicamento de la presente invención, se prefiere esterilización con vapor a alta presión. La esterilización con vapor a alta presión se lleva a cabo preferiblemente, por ejemplo, a de 100 a 125°C durante de 5 a 30 minutos.

10 Para los "viales", están hechos preferiblemente de un material de vidrio o un material de plástico tal como poliolefina cíclica y polipropileno, que es compatible con el medicamento. Como viales preferidos, los viales hechos de materiales de vidrio incluyen, por ejemplo, USP tipo I, II, III o similar, y los viales hechos de materiales de plástico incluyen, por ejemplo, viales CZ (Daikyo Seiko Ltd.) o similares. La forma y el tamaño de los viales no están particularmente limitados.

15 La capacidad de los viales es preferiblemente de 100 ml o menos, más preferiblemente de 40 ml o menos y de manera particularmente preferible de 20 ml o menos. Los ejemplos específicos de los viales incluyen viales de 30 mm de diámetro, viales de 24,5 mm de diámetro, viales de 18 mm de diámetro y similares.

20 Para las "ampollas", están hechas preferiblemente de un material de vidrio o un material de plástico tal como polietileno, polipropileno o similares, que es compatible con el medicamento, y se prefieren particularmente ampollas hechas de un material de plástico tal como polietileno, polipropileno o similares. Ampollas preferidas hechas de materiales de vidrio son las USP tipo I, II, III descritas anteriormente o similares. La forma y el tamaño de las ampollas no están particularmente limitados. Además, también puede hacerse uso de las ampollas de plástico que tienen la superficie interna recubierta con vidrio, o ampollas de vidrio que tienen la superficie interna recubierta con plástico o similares, en las que se combinan materiales de vidrio y materiales de plástico.

25 La capacidad de las ampollas es preferiblemente de 30 ml o menos, más preferiblemente de 20 ml o menos y de manera particularmente preferible de 10 ml o menos. Los ejemplos específicos de las ampollas incluyen ampollas de 20 ml, ampollas de 10 ml, ampollas de 5 ml, ampollas de 3 ml, ampollas de 2 ml, ampollas de 1 ml y similares, y se prefieren por ejemplo, ampollas de 20 ml, ampollas de 10 ml, ampollas de 5 ml o similares.

30 El medicamento puede proporcionarse como jeringuillas llenadas previamente, de la misma manera, mezclando los respectivos componentes, y entonces cargando la mezcla en un envase adecuado tal como una jeringuilla y sometiénola al procedimiento de esterilización tal como, por ejemplo, esterilización con vapor a alta presión (autoclave).

35 Para las "jeringuillas" para "jeringuillas llenadas previamente", están hechas preferiblemente de material de vidrio o material de plástico tal como poliolefina cíclica y polipropileno, que es compatible con el medicamento. Las jeringuillas hechas de materiales de vidrio son preferiblemente, por ejemplo, las USP tipo I, II, III descritas anteriormente o similares. La forma y el tamaño de las jeringuillas no están particularmente limitados.

La capacidad de las jeringuillas es preferiblemente de 30 ml o menos, más preferiblemente de 20 ml o menos y de manera particularmente preferible de 10 ml o menos. Los ejemplos específicos de las jeringuillas incluyen jeringuillas de 10 ml, jeringuillas de 5 ml, jeringuillas de 3 ml, jeringuillas de 2 ml, jeringuillas de 1 ml y similares.

40 En el método para la preparación del medicamento de la presente invención, cuando el contenido en el recipiente se espuma vigorosamente de modo que se requiere un largo periodo para obtener una disolución transparente, puede intentarse reducir el tiempo que tarda usando viales, ampollas o jeringuillas recubiertos con silicona.

Las siliconas usadas en tal recubrimiento incluyen aceites de silicona (por ejemplo, dimetilpolisiloxano, metilhidrogenopolisiloxano, etc.), barniz de silicona (por ejemplo, barniz de metilsilicona, barniz de metilfenilsilicona, etc.) o similares, y un ejemplo preferido de silicona es KM-740 (fabricado por Shin-Etsu Chemical Industries.).

45 El medicamento de la presente invención, en particular el medicamento acuoso de pH 7,0 o más, puede generar alotrio insoluble cuando se almacena en recipientes hechos de materiales de vidrio. Por tanto, cuando se carga el medicamento de la presente invención en los viales, ampollas o jeringuillas hechos de materiales de vidrio descritos anteriormente, puede suprimirse la generación de alotrio insoluble recubriendo las superficies internas (superficie de vidrio) de estos envases con siliconas, o tratándola con dióxido de silicio (por ejemplo, tratamiento con Silicoat, tratamiento de deposición de vapor químico de plasma de onda, etc.), o usando los envases que tienen sus superficies internas tratadas de manera preliminar con dióxido de silicio (por ejemplo, ampollas Silicoat, viales Silicoat, etc. (fabricados por Shiotani Glass, y por Fuji Glass), ampollas Plus tipo I, viales Plus tipo I, etc. (fabricados por SCHOTT)). Por tanto, es posible proporcionar un medicamento que no tiene problemas en la generación de alotrio insoluble incluso en el almacenamiento a largo plazo. El recubrimiento con silicona puede llevarse a cabo usando los agentes de recubrimiento basados en silicona o siliconas descritos anteriormente (por ejemplo, aceite de dimetilsilicona, aceite de metilfenilsilicona, aceite de metilhidrogenosilicona, etc.), sobre las superficies internas de

- tales recipientes hasta un grosor de recubrimiento de aproximadamente 100 μm o menos, y preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 μm , mediante métodos convencionales, por ejemplo, evaporación térmica, deposición de vapor químico potenciada por plasma, deposición de vapor químico de plasma pulsado o similares. El tratamiento con dióxido de silicio se lleva a cabo mediante métodos convencionales, por ejemplo, tratamiento con Silicoat, tratamiento de deposición de vapor químico de plasma de onda o similares. Además, cuando se usa un envase de plástico, no hay problema de generación de alotrio insoluble, y es posible proporcionar un medicamento que no tiene problemas de generación de alotrio insoluble incluso en el almacenamiento a largo plazo, sin ningún tratamiento.
- El medicamento de la presente invención que se proporciona como cargado en un vial o una ampolla de ese tipo se administra al organismo vivo, tal como se recibe en el caso de un medicamento líquido, o en el caso de un medicamento sólido o un medicamento semisólido, tras disolverse en un líquido de disolución en el momento de uso, tomándose del vial o de la ampolla en una determinada cantidad deseada de la cantidad completa por medio de una jeringuilla de inyección, y entonces se diluye con cualquier líquido de dilución (por ejemplo, agua para inyección, disolución salina, una disolución de hidratos de carbono, diversas infusiones). Además, el medicamento de la presente invención que se proporciona como cargado en una jeringuilla llena previamente también se administra al organismo vivo, tras diluirse una determinada cantidad deseada de la cantidad completa de la jeringuilla llena previamente con cualquier líquido de dilución (por ejemplo, agua para inyección, disolución salina, una disolución de hidratos de carbono, diversas infusiones).
- Tal como se describió anteriormente, en una realización de uso del medicamento de la presente invención, se prefiere usar el medicamento de la presente invención diluido en un medio, tal como una infusión, que puede administrarse por vía intravenosa. El pH tras la dilución no está particularmente limitado, pero cuando el medicamento de la presente invención se diluye con una infusión, por ejemplo, de manera que la concentración del principio activo ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, en cuanto a la cantidad de ácido (2R)-2-propiloctanoico, el pH es de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 10,0, más preferiblemente de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 9,0 y lo más preferiblemente de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 9,0. En particular, cuando se usa solución salina como infusión, tras la dilución hasta la concentración descrita anteriormente, el pH es de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 9,0, y más preferiblemente de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 9,0.
- La infusión usada en la dilución del medicamento de la presente invención incluye preferiblemente, por ejemplo, una disolución de electrolitos, una disolución de hidratos de carbono, una disolución inyectable de vitaminas, una disolución inyectable de aminoácidos de proteínas y similares.
- La disolución de electrolitos tal como se usa en el presente documento es una disolución que tiene electrolitos disueltos en agua para inyección e incluye, por ejemplo, disoluciones que contienen uno o al menos dos de cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de magnesio y similares, disolución de Ringer con lactato, disolución de Ringer con acetato y similares.
- Una disolución de electrolitos preferida es, por ejemplo, una que está libre de iones metálicos divalentes (por ejemplo, iones calcio, iones magnesio, etc.) en la infusión. Como disolución de electrolitos, por ejemplo, se prefiere más una disolución que contiene cloruro de sodio o similar y, por ejemplo, se prefiere particularmente solución salina, es decir, una disolución de cloruro de sodio al 0,9% (p/v).
- La disolución de hidratos de carbono es una disolución en la que se disuelven sacáridos en agua para inyección, e incluye, por ejemplo, disoluciones que contienen uno o al menos dos de glucosa, fructosa, sorbitol, manitol, dextrano y similares. Como disolución de hidratos de carbono, por ejemplo, se prefiere una disolución de glucosa a del 5 al 70% (p/v) y, por ejemplo, se prefieren en particular una disolución de glucosa al 5% (p/v) y una disolución de glucosa al 10% (p/v).
- La disolución inyectable de aminoácidos de proteínas es una disolución en la que se disuelven aminoácidos en agua para inyección, e incluye, por ejemplo, disoluciones que contienen uno o al menos dos de glicina, ácido aspártico, lisina y similares. La disolución inyectable de vitaminas es una disolución en la que se disuelven vitaminas en agua para inyección, e incluye, por ejemplo, disoluciones que contienen una o al menos dos de vitamina B1, vitamina C y similares.
- Una infusión preferida para diluir el medicamento de la presente invención es, por ejemplo, una disolución de cloruro de sodio al 0,9% (p/v). Los ejemplos específicos incluyen infusiones disponibles comercialmente, tales como infusiones complejas de aminoácidos (por ejemplo, Aminoleban (fabricada por Otsuka), Amizet B (fabricada por Tanabe), Amizet XB (fabricada por Tanabe), Amiparen (fabricada por Otsuka), Neoamiyu (fabricada por Ajinomoto Pharma), Pleamin-P (fabricada por Fuso), Proteamin 12X (fabricada por Tanabe), Molipron-F (fabricada por Ajinomoto Pharma), etc.), disoluciones de azúcares/electrolitos/aminoácidos para infusiones con alto contenido calórico (por ejemplo, PNTWIN (fabricada por Ajinomoto Pharma), Unicaliq (fabricada por Terumo-Tanabe), etc.), infusiones de electrolitos (por ejemplo, solución salina, disolución de Ringer con lactato (por ejemplo, Solita (fabricada por Shimizu), Solulact (fabricada por Terumo), Hartmann (fabricada por Koyabashi Seiyaku), Lactec

(fabricada por Otsuka), etc.), disoluciones de Ringer con lactato reforzadas con glucosa (por ejemplo, Solulact D (fabricada por Terumo), Hartmann D (fabricada por Kobayashi Seiyaku), Lactec D (fabricada por Otsuka), etc.), disoluciones de Ringer con acetato reforzadas con glucosa (por ejemplo, Veen-D (fabricada por Nikken Chemical), etc.), disoluciones de Ringer con lactato reforzadas con sorbitol (por ejemplo Solita S (fabricada por Shimizu), Lactec G (fabricada por Otsuka), etc.), disoluciones de Ringer con lactato reforzadas con maltosa (por ejemplo Solulact TMR (fabricada por Terumo), Potacol R (fabricada por Otsuka), etc.), disoluciones de acetato reforzadas con maltosa (por ejemplo, Actit (fabricada por Nikken Chemical), etc.), EL3 (fluido de mantenimiento para adultos; fabricado por Ajinomoto Pharma), EL3 al 10% (fluido de mantenimiento; fabricado por Ajinomoto Pharma), EN Supplementary Fluid (1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B; fabricado por Otsuka), Solita T (n.^{os} 1, 2, 3, 3-G, 4; fabricado por Shimizu), Physiosol (fabricado por Otsuka), Soldem (1, 2, 3, 4, 5, 6; fabricado por Terumo), etc.), azúcar/electrolito para infusiones con alto contenido calórico (por ejemplo, Triparen (n.^{os} 1, 2; fabricada por Otsuka), Hicaliq (n.^o 1, NC-L, No.2, NC-N, 3, NC-H; fabricada por Terumo), Hicaliq RF (fabricada por Terumo), etc.), disoluciones de azúcares/electrolitos/aminoácidos para infusiones con alto contenido calórico (por ejemplo, PNTWIN (n.^{os} -1, -2, -3; fabricada por Ajinomoto Pharma), Unicaliq (L, N; fabricada por Terumo-Tanabe), etc.) y similares.

El medicamento de la presente invención puede proporcionarse también en una forma aséptica que puede formularse para dar tales medicamentos. Tales medicamentos incluyen, por ejemplo, (1) una denominada preparación de "kit" en la que los componentes contenidos en el medicamento se suministran en envases individuales, (2) una preparación en la que los componentes contenidos en el medicamento se suministran en un compartimento diferente en el mismo envase y similares. Los ejemplos específicos tal como el punto (1) anterior incluyen una preparación, por ejemplo, en la que están contenidos ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, y la disolución acuosa que contiene un ion metálico básico para la dilución del ácido en los envases individuales (por ejemplo, viales, ampollas, etc.), y los ejemplos específicos tal como el punto (2) anterior incluyen una preparación, por ejemplo, en la que están contenidos ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, y la disolución acuosa que contiene un ion metálico básico para la dilución del ácido en compartimentos individuales en el mismo envase (por ejemplo, ampollas cilíndricas con dos (o más) compartimentos, etc.), y similares. Además, el medicamento de la presente invención puede suministrarse junto con un agente de dilución tal como una infusión, en múltiples (preferiblemente, dos) compartimentos en el mismo envase. Los ejemplos de un medicamento de este tipo incluyen una preparación contenida en una bolsa de fluido de dos compartimentos, en la que un compartimento está lleno de fluido de dilución y el otro compartimento de medicamento de la presente invención.

Aplicación para medicamentos:

El medicamento de la presente invención que contiene ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo es útil para el tratamiento y/o la prevención de, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas de mamíferos (por ejemplo, ser humano, animales no humanos tales como mono, oveja, vaca, caballo, perro, gato, conejo, rata, ratón, etc.).

Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, atrofia olivopontocerebelosa, accidente cerebrovascular cerebral (por ejemplo, infarto cerebral, hemorragia cerebral, etc.) o trastornos neurofuncionales tras traumatismo cerebroespinal (por ejemplo, enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple, etc.), cáncer cerebral (astrocitoma, etc.), enfermedades cerebroespinales asociadas con infección (meningitis, piocefalo, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia del SIDA (VIH), etc.) y similares. Además, el presente medicamento es útil como promotor de la regeneración nerviosa, inhibidor del aumento de S100 β o mejorador de trastornos nerviosos. El medicamento de la presente invención se administra al organismo vivo con el fin del tratamiento y/o la prevención de las enfermedades descritas anteriormente, tras haberse convertido en una forma apropiada para su administración a un paciente usando un líquido de disolución y/o un líquido de dilución.

La dosificación diaria de la inyección formulada usando el medicamento de la presente invención depende de la gravedad de los síntomas; la edad, el sexo o el peso corporal del paciente, el momento o el intervalo de administración; el tipo del principio activo o similar y, sin limitación, por ejemplo, en el caso de administración por vía intravenosa del medicamento como agente para tratar enfermedades neurodegenerativas incluyendo infarto cerebral, es preferible fijar la dosis diaria a de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 mg por kg de peso del paciente, cuando se usa ácido (2R)-2-propiloctanoico como principio activo. Más preferiblemente, la dosificación es de aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12 mg o similar por kg de peso del paciente al día. De manera particularmente preferible, la dosis diaria es de aproximadamente 4 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 8 mg o aproximadamente 10 mg por kg de peso del paciente, y la dosis diaria es en particular adecuada a aproximadamente 4 mg o aproximadamente 8 mg por kg de peso del paciente. Además, cuando se usa una sal de ácido (2R)-2-propiloctanoico como principio activo, se prefieren las dosis diarias tal como se describió anteriormente en cuanto a ácido (2R)-2-propiloctanoico.

Las inyecciones formuladas usando el medicamento de la presente invención pueden combinarse también con otros medicamentos, por ejemplo, un anticonvulsivo (por ejemplo, fenobarbital, mefobarbital, metarbital, primidona, fenitoína, etotoína, trimetadiona, etosuximida, acetilfenetrida, carbamazepina, acetazolamida, diazepam, valproato de sodio, etc.), un inhibidor de acetilcolinesterasa (por ejemplo, clorhidrato de donepecilo, TAK-147, rivastigmina,

galantamina, etc.), un factor neurotrófico (por ejemplo, ABS-205, etc.), un inhibidor de aldosa reductasa, un antitrombótico (por ejemplo, t-PA, heparina, un anticoagulante oral (por ejemplo, warfarina, etc.), un fármaco antitrombótico sintético (por ejemplo, gabexato mesilato, nafamostat mesilato, argatroban, etc.), un fármaco antiplaquetario (por ejemplo, aspirina, dipiridamol, clorhidrato de ticlopidina, beraprost sódico, cilostazol, ozagrel sódico, etc.), un agente trombolítico (por ejemplo, urocinasa, tisocinasa, alteprasa, etc.), un inhibidor del factor Xa, un inhibidor del factor VIIa, un mejorador del metabolismo y el flujo de sangre cerebral (por ejemplo, idebenona, hopantenato de calcio, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de meclofenoxato, mesilato de dihidroergotoxina, clorhidrato de piritioxina, ácido γ -aminobutírico, clorhidrato de bifemelano, maleato de lisurida, clorhidrato de indeloxazina, nicergolina, propentofilina, etc.), un antioxidante (por ejemplo, edaravona, etc.), una preparación de glicerina (por ejemplo, glicerol, etc.), un inhibidor de β -secretasa (por ejemplo, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dimetilamino)metiltetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dipropilamino)metiltetralina, 2-(N,N-dimetilamino)metil-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dietilamino)etil]tetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metilbifenil-4-il)metoxitetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(3',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina e isómeros ópticos, sales e hidratos de los mismos, OM99-2 (documento WO 01/00663), etc.), un inhibidor de la agregación de proteína β -amiloide (por ejemplo, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (documento JP-T-11-514333), PPI-558 (documento JP-T-2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J., 340(1), 283-289 (1999)), etc.), un activador de la función cerebral (por ejemplo, aniracetam, nicergolina, etc.), un agonista del receptor de dopamina (por ejemplo, L-dopa, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol, cabergolina, amantadina, etc.), un inhibidor de monoamina oxidasa (MAO) (por ejemplo, safrazina, deprenilo, selegilina, ramacemida, riluzol, etc.), un agente bloqueante colinérgico (por ejemplo, trihexifenidilo, biperideno, etc.), un inhibidor de COMT (por ejemplo, entacapona, etc.), un agente terapéutico para la esclerosis lateral amiotrófica (por ejemplo, riluzol, un factor neurotrófico, etc.), un agente terapéutico a base de estatina para la hiperlipidemia (por ejemplo, pravastatina sódica, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.), un agente terapéutico a base de fibrato para la hiperlipidemia (por ejemplo, clofibrato, etc.), un inhibidor de la apoptosis (por ejemplo, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347, etc.), un promotor de la regeneración y diferenciación nerviosa (por ejemplo, leteprinim, xaliproden (SR-57746-A), SB-216763, etc.), un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (por ejemplo, meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, indometacina, etc.), un fármaco esteroideo (por ejemplo, dexametasona, hexestrol, acetato de cortisona, etc.), una hormona sexual o derivados de la misma (por ejemplo, progesterona, estradiol, benzoato de estradiol, etc.) o similares. Además, también puede combinarse con un regulador de receptores nicotínicos, un inhibidor de γ -secretasa, una vacuna contra β -amiloide, una β -amiloide proteasa, un agente inhibidor de escualeno sintetasa, un agente terapéutico para el comportamiento anómalo, vagabundeo o similares asociados con el progreso de la demencia, un hipotensor, un agente terapéutico para la diabetes mellitus, un antidepresivo, un agente antiansiedad, un agente antirreumatoide modificador de la enfermedad, un agente anticitocina (por ejemplo, un inhibidor de TNF, un inhibidor de MAP cinasa, etc.), una hormona paratiroidea (PTH), un agonista de receptores de calcio o similares.

Toxicidad:

La toxicidad del ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo es muy baja, y se considera que es suficientemente seguro para el uso como fármaco farmacéutico. Por ejemplo, se encontró que en una única administración intravenosa usando un perro, el ácido (2R)-2-propiloctanoico no daba como resultado muerte a una dosis de 100 mg/kg en cualquier caso.

Efecto de la invención:

La presente invención proporciona un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una alta concentración, que es resistente a las fluctuaciones del pH, y que puede formularse sin enturbamiento de una inyección que tiene un pH adecuado para su administración a un paciente, en la que no se produce la generación de alotrio insoluble; y un procedimiento de producción del mismo.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de la prueba de confirmación para la formación de micelas en el medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico e iones metálicos básicos.

La figura 2 es un diagrama del espectro de absorbancia de IR para la sal de sodio de ácido (2R)-2-propiloctanoico.

La figura 3 es un diagrama del espectro de absorbancia de IR para el ácido (2R)-2-propiloctanoico.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

A continuación en el presente documento, la presente invención se explicará a modo de ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico y fosfato de trisodio:

Se añadieron fosfato de trisodio dodecahidratado (35,4 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 400 ml. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 μm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) en viales de plástico (viales CZ). Se taparon estos viales con tapones de caucho, se sellaron herméticamente con tapas de aluminio y entonces se esterilizaron en autoclave (123°C, 15 min.). Por tanto, se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 1 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

Tabla 1

| | Formulación | | | | | |
|--|-------------|-----|-----|-----|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 100 | 300 | 400 | 600 | 1200 |
| Fosfato de trisodio decahidratado (mg) | 88,5 | 177 | 531 | 708 | 1062 | 2124 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 2,0 | 6,0 | 8,0 | 12,0 | 24,0 |

Ejemplo 2

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, fosfato de trisodio e hidróxido de sodio-1

Se añadieron fosfato de trisodio dodecahidratado (18,0 g), hidróxido de sodio (2,1 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 200 ml. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 μm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 3 ml, 4 ml, 6 ml, 12 ml y 24 ml) en viales de plástico (hechos de polipropileno). Se taparon estos viales con tapones de caucho, se sellaron herméticamente con tapas de aluminio y entonces se esterilizaron en autoclave (123°C, 15 min.). Por tanto, se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 2 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

Tabla 2

| | Formulación | | | | | |
|--|-------------|------|------|------|-------|-------|
| | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 100 | 300 | 400 | 600 | 1200 | 2400 |
| Fosfato de trisodio dodecahidratado (mg) | 90 | 270 | 360 | 540 | 1080 | 2160 |
| Hidróxido de sodio (mg) | 10,7 | 32,1 | 42,8 | 64,2 | 128,4 | 256,8 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 3,0 | 4,0 | 6,0 | 12,0 | 24,0 |

Ejemplo 3

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, fosfato de trisodio e hidróxido de sodio-2:

Se añadieron fosfato de trisodio dodecahidratado (4,725 kg), hidróxido de sodio (0,5 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 100 l. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 μm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) con moldeo (soplado, llenado y sellado) en ampollas de plástico (hechas de polipropileno). Se esterilizaron en autoclave estas ampollas (123°C, 15 min.), y por tanto se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 3 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

Tabla 3

| | Formulación | | | | | |
|--|-------------|------|------|------|------|-------|
| | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 100 | 300 | 400 | 600 | 1200 |
| Fosfato de trisodio dodecahidratado (mg) | 47,2 | 94,4 | 283 | 378 | 566 | 1133 |
| Hidróxido de sodio (mg) | 5,0 | 10,0 | 30,0 | 40,0 | 60,0 | 120,0 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 2,0 | 6,0 | 8,0 | 12,0 | 24,0 |

Ejemplo 4

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, dihidrogenofosfato de sodio e hidróxido de sodio-1:

- 5 Se añadieron dihidrogenofosfato de sodio dihidratado (3,625 kg), hidróxido de sodio (1,95 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 100 l. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 μm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) con moldeo (soplado, llenado y sellado) en ampollas de plástico (hechas de polipropileno). Se esterilizaron en autoclave estas ampollas (123°C, 15 min.), y por tanto se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 4 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

Tabla 4

| | Formulación | | | | | |
|--|-------------|------|-------|-------|-------|-------|
| | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 100 | 300 | 400 | 600 | 1200 |
| Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado (mg) | 36,3 | 72,6 | 217,8 | 290,4 | 435,6 | 871,2 |
| Hidróxido de sodio (mg) | 19,6 | 39,2 | 117,6 | 156,8 | 235,2 | 470,4 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 2,0 | 6,0 | 8,0 | 12,0 | 24,0 |

Ejemplo 5

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, dihidrogenofosfato de sodio e hidróxido de sodio-2:

- 15 Se añadieron dihidrogenofosfato de sodio dihidratado (7,3 g), hidróxido de sodio (6,0 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 400 ml. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 μm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) en jeringuillas hechas de polipropileno. Se taparon estas jeringuillas y se esterilizaron en autoclave (123°C, 15 min.), y por tanto se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 5 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

Tabla 5

| | Formulación | | | | | |
|--|-------------|------|-------|-------|-------|-------|
| | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 100 | 300 | 400 | 600 | 1200 |
| Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado (mg) | 18,2 | 36,4 | 109,2 | 145,6 | 218,4 | 436,8 |
| Hidróxido de sodio (mg) | 15,0 | 30,0 | 90,0 | 120,0 | 180,0 | 360,0 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 2,0 | 6,0 | 8,0 | 12,0 | 24,0 |

Ejemplo 6

- 25 Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrogenofosfato de disodio e hidróxido de sodio-1:

- 30 Se añadieron hidrogenofosfato de disodio-dodecahidratado (32,0 g), hidróxido de sodio (4,12 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 400 ml. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 μm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) en ampollas Silicoat. Se sellaron estas ampollas y se esterilizaron en autoclave (123°C, 15 min.), y por tanto se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 6 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

Tabla 6

| | Formulación | | | | | |
|--|-------------|------|------|------|-------|-------|
| | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 100 | 300 | 400 | 600 | 1200 |
| Hidrogenofosfato de disodio dodecahidratado (mg) | 80 | 160 | 480 | 640 | 960 | 1920 |
| Hidróxido de sodio (mg) | 10,3 | 20,6 | 61,8 | 82,4 | 123,6 | 247,2 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 2,0 | 6,0 | 8,0 | 12,0 | 24,0 |

Ejemplo 7

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrogenofosfato de sodio e hidróxido de sodio-2:

5 Se añadieron hidrogenofosfato de sodio dodecahidratado (16,0 g), hidróxido de sodio (4,12 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 400 ml. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 µm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) en viales Silicoat. Se taparon estos viales con tapones de caucho, se sellaron herméticamente con tapas de aluminio y entonces se esterilizaron en autoclave (123°C, 15 min.). Por tanto, se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 7 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

Tabla 7

| | Formulación | | | | | |
|--|-------------|------|------|------|-------|-------|
| | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 100 | 300 | 400 | 600 | 1200 |
| Hidrogenofosfato de sodio dodecahidratado (mg) | 40 | 80 | 240 | 320 | 480 | 960 |
| Hidróxido de sodio (mg) | 10,3 | 20,6 | 61,8 | 82,4 | 123,6 | 247,2 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 2,0 | 6,0 | 8,0 | 12,0 | 24,0 |

Ejemplo 8

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico y carbonato de sodio:

15 Se añadieron carbonato de sodio (11,4 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 400 ml. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 µm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) en viales Plus tipo I. Se taparon estos viales con tapones de caucho, se sellaron herméticamente con tapas de aluminio y entonces se esterilizaron en autoclave (123°C, 15 min.). Por tanto, se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 8 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

Tabla 8

| | Formulación | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|------|-------|-------|-------|-------|
| | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 100 | 300 | 400 | 600 | 1200 |
| Carbonato de sodio (mg) | 28,5 | 57,0 | 171,0 | 228,0 | 342,0 | 684,0 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 2,0 | 6,0 | 8,0 | 12,0 | 24,0 |

Ejemplo 9

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrogenocarbonato de sodio e hidróxido de sodio:

25 Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio (9,0 g), hidróxido de sodio (3,9 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 400 ml. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 µm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) en jeringuillas hechas de poliolefina cíclica. Se taparon las jeringuillas y se esterilizaron en autoclave (123°C, 15 min.), y por tanto se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 9 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

Tabla 9

| | Formulación | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|------|-------|-------|-------|-------|
| | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 | 54 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 100 | 300 | 400 | 600 | 1200 |
| Hidrogenocarbonato de sodio (mg) | 22,5 | 45,0 | 135,0 | 180,0 | 270,0 | 540,0 |
| Hidróxido de sodio (mg) | 9,7 | 19,4 | 58,2 | 77,6 | 116,4 | 232,8 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 2,0 | 6,0 | 8,0 | 12,0 | 24,0 |

Ejemplo 10

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico y sulfito de sodio:

5 Se añadieron sulfito de sodio (24,0 g), hidróxido de sodio (3,9 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 400 ml. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 µm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) en viales de plástico (viales CZ). Se taparon estos viales con tapones de caucho, se sellaron herméticamente con tapas de aluminio y entonces se esterilizaron en autoclave (123°C, 15 min.). Por tanto, se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 10 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

Tabla 10

| | Formulación | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|------|------|------|-------|-------|
| | 55 | 56 | 57 | 58 | 59 | 60 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 100 | 300 | 400 | 600 | 1200 |
| Sulfito de sodio (mg) | 60 | 120 | 360 | 480 | 720 | 1440 |
| Hidróxido de sodio (mg) | 9,7 | 19,4 | 58,2 | 77,6 | 116,4 | 232,8 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 2,0 | 6,0 | 8,0 | 12,0 | 24,0 |

10 Ejemplo 11

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrogenosulfito de sodio e hidróxido de sodio:

15 Se añadieron hidrogenosulfito de sodio (20,0 g), hidróxido de sodio (4,12 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 400 ml. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 µm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) en ampollas Plus tipo I. Se sellaron estas ampollas y se esterilizaron en autoclave (123°C, 15 min.), y por tanto se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 11 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

20 Tabla 11

| | Formulación | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|------|------|------|-------|-------|
| | 61 | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 100 | 300 | 400 | 600 | 1200 |
| Hidrogenosulfito de sodio (mg) | 50 | 100 | 300 | 400 | 600 | 1200 |
| Hidróxido de sodio (mg) | 10,3 | 20,6 | 61,8 | 82,4 | 123,6 | 247,2 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 2,0 | 6,0 | 8,0 | 12,0 | 24,0 |

Ejemplo de referencia 1

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico y tris(hidroximetil)aminometano:

25 Se añadieron tris(hidroximetil)aminometano (26,0 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 400 ml. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 µm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) en ampollas Silicoat. Se sellaron estas ampollas y se prepararon tal como se describe en la tabla 12 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

Tabla 12

| | Formulación | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|-----|-----|-----|------|------|
| | 67 | 68 | 69 | 70 | 71 | 72 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 100 | 300 | 400 | 600 | 1200 |
| Tris (hidroximetil)aminometano (mg) | 80 | 160 | 480 | 640 | 960 | 1920 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 2,0 | 6,0 | 8,0 | 12,0 | 24,0 |

30 Ejemplo 12

Preparación de un medicamento que comprende sal de sodio del ácido (2R)-2-propiloctanoico e hidrogenofosfato de disodio:

Se añadieron hidrogenofosfato de disodio dodecahidratado (33,4 g) y sal de sodio del ácido (2R)-2-propiloctanoico (22,4 g) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total

5 de 400 ml. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 µm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) en viales de plástico (hechos de polipropileno). Se taparon estos viales con tapones de caucho, se sellaron herméticamente con tapas de aluminio y entonces se esterizaron en autoclave (123°C, 15 min.). Por tanto, se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 13 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

Tabla 13

| | Formulación | | | | | |
|--|-------------|-------|-------|-------|--------|--------|
| | 73 | 74 | 75 | 76 | 77 | 78 |
| Sal de sodio del ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 55,9 | 111,8 | 335,4 | 447,2 | 670,8 | 1341,6 |
| Hidrogenofosfato de disodio dodecahidratado (mg) | 83,4 | 166,8 | 500,4 | 667,2 | 1000,8 | 2001,6 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 2,0 | 6,0 | 8,0 | 12,0 | 24,0 |

Ejemplo 13

10 Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrogenofosfato de disodio e hidróxido de sodio-3:

15 Se añadieron hidrogenofosfato de disodio-dodecahidratado (8,0 kg), hidróxido de sodio (1,03 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 100 l. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 µm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 4 ml, 8 ml y 20 ml) con moldeo (soplado, llenado y sellado) en ampollas de plástico (hechas de polipropileno). Se esterizaron en autoclave estas ampollas (123°C, 15 min.), y por tanto se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 14 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

Tabla 14

| | Formulación | | | |
|--|-------------|------|------|-------|
| | 79 | 80 | 81 | 82 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 200 | 400 | 1000 |
| Hidrogenofosfato de disodio dodecahidratado (mg) | 80 | 320 | 640 | 1600 |
| Hidróxido de sodio (mg) | 10,3 | 41,2 | 82,4 | 206,0 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 4,0 | 8,0 | 20,0 |

20 Ejemplo 14

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrogenofosfato de disodio e hidróxido de sodio-4:

25 Se añadieron hidrogenofosfato de disodio dodecahidratado (8,0 kg), hidróxido de sodio (1,03 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 100 l. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 µm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 4 ml, 8 ml y 20 ml) con moldeo (soplado, llenado y sellado) en ampollas de plástico (hechas de polietileno). Por tanto, se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 15 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

30 Tabla 15

| | Formulación | | | |
|--|-------------|------|------|-------|
| | 83 | 84 | 85 | 86 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 200 | 400 | 1000 |
| Hidrogenofosfato de disodio-dodecahidratado (mg) | 80 | 320 | 640 | 1600 |
| Hidróxido de sodio (mg) | 10,3 | 41,2 | 82,4 | 206,0 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 4,0 | 8,0 | 20,0 |

Ejemplo 15

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrogenofosfato de disodio e hidróxido de sodio-5:

Se añadieron hidrogenofosfato de disodio dodecahidratado (8,0 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) a agua

5 para inyección, y se añadió una cantidad apropiada de hidróxido de sodio a lo mismo para ajustar el pH de la mezcla a de 8,4 a 9,0, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 100 l. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 µm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 4 ml, 8 ml y 20 ml) con moldeo (soplado, llenado y sellado) en ampollas de plástico (hechas de polipropileno). Se esterilizaron en autoclave estas ampollas (123°C, 15 min.), y por tanto se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 16 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro.

Tabla 16

| | Formulación | | | |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 87 | 88 | 89 | 90 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 200 | 400 | 1000 |
| Hidrogenofosfato de disodio-dodecahidratado (mg) | 80 | 320 | 640 | 1600 |
| Hidróxido de sodio (para ajuste del pH a de 8,4 a 9,0) | cantidad adecuada | cantidad adecuada | cantidad adecuada | cantidad adecuada |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 4,0 | 8,0 | 20,0 |

Ejemplo 16

10 Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrogenofosfato de disodio e hidróxido de sodio-6:

Se añadieron hidrogenofosfato de disodio-dodecahidratado (8,0 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) a agua para inyección, y se añadió una cantidad apropiada de hidróxido de sodio a lo mismo para ajustar el pH de la mezcla a de 8,4 a 9,0, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 100 l. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 µm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 4 ml, 8 ml y 20 ml) con moldeo (soplado, llenado y sellado) en ampollas de plástico (hechas de polietileno). Por tanto, se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 17 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro.

15

Tabla 17

| | Formulación | | | |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 91 | 92 | 93 | 94 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 200 | 400 | 1000 |
| Hidrogenofosfato de disodio-dodecahidratado (mg) | 80 | 320 | 640 | 1600 |
| Hidróxido de sodio (para ajuste del pH a de 8,4 a 9,0) | cantidad adecuada | cantidad adecuada | cantidad adecuada | cantidad adecuada |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 4,0 | 8,0 | 20,0 |

20 Ejemplo 17

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrogenofosfato de disodio e hidróxido de sodio-7:

Se añadieron hidrogenofosfato de disodio-dodecahidratado (8,0 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) a agua para inyección, y se añadió una cantidad apropiada de hidróxido de sodio a lo mismo para ajustar el pH de la mezcla a de 8,4 a 9,0, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 100 l. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 µm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 4 ml, 8 ml y 20 ml) con moldeo (soplado, llenado y sellado) en jeringuillas de plástico (hechas de poliolefina cíclica). Se esterilizaron en autoclave estas jeringuillas (123°C, 20 min.), y por tanto se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 18 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro.

25

30

Tabla 18

| | Formulación | | | |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 95 | 96 | 97 | 98 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 200 | 400 | 1000 |
| Hidrogenofosfato de disodio-dodecahidratado (mg) | 80 | 320 | 640 | 1600 |
| Hidróxido de sodio (para ajuste del pH a 8,4 a 9,0) | cantidad adecuada | cantidad adecuada | cantidad adecuada | cantidad adecuada |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 4,0 | 8,0 | 20,0 |

Ejemplo 18

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrogenofosfato de sodio e hidróxido de sodio-8:

Se añadieron hidrogenofosfato de sodio dodecahidratado (8,0 kg), hidróxido de sodio (1,06 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 100 l. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 μm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 4 ml, 8 ml y 20 ml) con moldeo (soplado, llenado y sellado) en ampollas de plástico (hechas de polietileno). Por tanto, se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 19 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

Tabla 19

| | Formulación | | | |
|--|-------------|------|------|------|
| | 99 | 101 | 102 | 103 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 200 | 400 | 1000 |
| Hidrogenofosfato de sodio-dodecahidratado (mg) | 80 | 320 | 640 | 1600 |
| Hidróxido de sodio (mg) | 10,6 | 42,4 | 84,8 | 212 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 4,0 | 8,0 | 20,0 |

Ejemplo 19

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrogenofosfato de sodio e hidróxido de sodio-9:

Se añadieron hidrogenofosfato de sodio-dodecahidratado (8,0 kg), hidróxido de sodio (1,06 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 100 l. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 μm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 4 ml, 8 ml y 20 ml) con moldeo (soplado, llenado y sellado) en ampollas de plástico (hechas de polipropileno). Se esterilizaron en autoclave estas ampollas (123°C, 15 min), y por tanto se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 20 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

Tabla 20

| | Formulación | | | |
|--|-------------|------|------|------|
| | 104 | 105 | 106 | 107 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 200 | 400 | 1000 |
| Hidrogenofosfato de sodio-dodecahidratado (mg) | 80 | 320 | 640 | 1600 |
| Hidróxido de sodio (mg) | 10,6 | 42,4 | 84,8 | 212 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 4,0 | 8,0 | 20,0 |

Ejemplo 20

Preparación de un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrogenofosfato de sodio e hidróxido de sodio-10:

Se añadieron hidrogenofosfato de sodio-dodecahidratado (8,0 kg), hidróxido de sodio (1,06 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 100 l. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se filtró sobre un filtro de esterilización (membrana de 0,22 μm Durapore), y se cargó la disolución resultante (1 ml, 4 ml, 8 ml y 20 ml) con moldeo (soplado, llenado y sellado) en jeringuillas de plástico (hechas de poliolefina cíclica). Se esterilizaron en autoclave estas jeringuillas (123°C, 20 min.), y por tanto se prepararon los medicamentos tal como se describe en la tabla 21 a continuación. El estado disuelto de cada medicamento era transparente e incoloro, y el pH estaba dentro del intervalo de 8,4 a 9,0.

Tabla 21

| | Formulación | | | |
|--|-------------|------|------|------|
| | 108 | 109 | 110 | 111 |
| Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg) | 50 | 200 | 400 | 1000 |
| Hidrogenofosfato de sodio-dodecahidratado (mg) | 80 | 320 | 640 | 1600 |
| Hidróxido de sodio (mg) | 10,6 | 42,4 | 84,8 | 212 |
| Agua para inyección (en total) (ml) | 1,0 | 4,0 | 8,0 | 20,0 |

Ejemplo 21

Prueba de confirmación de la formación de micelas:

(1) Preparación de disolución de ácido (2R)-2-propiloctanoico

5 Se añadieron ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 g) y fosfato de trisodio-dodecahidratado (9,18 g) a agua para inyección, y se añadió adicionalmente agua para inyección a lo mismo dando un volumen total de 100 ml. Se preparó la mezcla para dar una disolución homogénea y entonces se diluyó con agua para inyección para preparar disoluciones acuosas que tenían concentraciones de ácido (2R)-2-propiloctanoico de 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml y 50 mg/ml, respectivamente.

(2) Preparación de disolución de Sudán III

10 Se añadió un colorante soluble en grasa Sudán III (aproximadamente 100 mg) a etanol (50 ml), y se sometió la mezcla a ultrasonificación y luego a filtración sobre una membrana de 0,45 μm . Se preparó así una disolución de Sudán III.

(3) Confirmación de la formación de micelas

15 En un recipiente hecho de vidrio, se añadió la disolución de Sudán III preparada anteriormente (2) (400 μl), y se evaporó el etanol. Se añadieron cada una de las disoluciones de ácido (2R)-2-propiloctanoico de diversas concentraciones preparadas anteriormente (1) a lo mismo, y se sometió la mezcla a sonicación y agitación. Entonces, se dejó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día y entonces se centrifugó (3000 rpm, 15 min.). Se midió la absorbancia del sobrenadante a una longitud de onda de 502 nm.

20 Como resultado, se encontró que la absorbancia aumentaba con la concentración a una concentración de 20 mg/ml o superior, y se producía formación de micelas en las proximidades de aproximadamente 20 mg/ml. Se muestra un ejemplo en la figura 1.

Ejemplo 22

Preparación de sal de sodio del ácido (2R)-2-propiloctanoico:

25 A una disolución en etanol (24,3 ml) de ácido (2R)-2-propiloctanoico (4,647 g), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (24,3 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró dando una sal de sodio del ácido (2R)-2-propiloctanoico (4,93 g) que tiene las siguientes propiedades:

CCF: Rf 0,34 (n-hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

RMN (CD_3OD): δ 2,26-2,08 (1H, m), 1,63-1,12 (14H, m), 0,95-0,82 (6H, m);

IR (KBr): 3431, 2959, 2930, 2858, 1553, 1459, 1415, 1378, 1114, 725 cm^{-1} .

30 El diagrama de espectro de absorción IR obtenido de la medición del producto se presenta en la figura 2.

Además, los datos del espectro de absorción IR para el ácido (2R)-2-propiloctanoico usado como material de partida eran los siguientes. Se presenta un diagrama del mismo en la figura 3.

IR (puro): 2959, 2932, 2860, 1708, 1466, 1419, 1380, 1290, 1255, 1217, 1112, 944 cm^{-1} .

Aplicabilidad industrial

35 El medicamento de la presente invención es un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico en una alta concentración, que puede formularse para dar una inyección de ácido (2R)-2-propiloctanoico usando un líquido de disolución y/o un líquido de dilución en el momento de uso. El medicamento de la presente invención es un excelente precursor de inyección, que: (1) es resistente a la fluctuación del pH, (2) no se enturbia tras la formulación de una inyección y (3) no genera alotrio insoluble. También puede aplicarse como medicamento.

40

REIVINDICACIONES

1. Medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y de 1 a 5 equivalentes de un ion metálico básico basado en 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, que comprende al menos una seleccionada de una sal metálica de ácido fosfórico, una sal metálica de ácido carbónico y una sal metálica de ácido sulfuroso, y comprende además opcionalmente un hidróxido metálico, como fuente(s) del ion metálico básico.
2. Medicamento según la reivindicación 1, que es un líquido.
3. Medicamento según la reivindicación 1, que es un producto semisólido.
4. Medicamento según la reivindicación 2, que es un líquido de dispersión acuosa micelar.
5. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende al menos uno seleccionado de fosfato de trisodio, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, sulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio, fosfato de tripotasio, hidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de potasio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, sulfito de potasio e hidrogenosulfito de potasio, y comprende además opcionalmente hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio, como fuente(s) del ion metálico básico.
6. Medicamento según la reivindicación 5, en el que la fuente del ion metálico básico es (1) fosfato de trisodio, (2) hidrogenofosfato de disodio e hidróxido de sodio, o (3) dihidrogenofosfato de sodio e hidróxido de sodio.
7. Medicamento según la reivindicación 2, que tiene un pH de 7,0 a 12,0.
8. Medicamento según la reivindicación 7, en el que el pH es de 8,4 a 9,0.
9. Medicamento según la reivindicación 1, que comprende de 1 a 5 equivalentes del ion sodio básico basado en 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, que comprende al menos una seleccionada de una sal de sodio de ácido fosfórico y una sal de sodio de ácido carbónico, y comprende además opcionalmente hidróxido de sodio, como fuente(s) del ion sodio básico; teniendo dicho medicamento un pH de 8,4 a 9,0.
10. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la sal de ácido (2R)-2-propiloctanoico es una sal de sodio o una sal de aminoácido natural básico.
11. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 7, 8 y 9, que comprende de 2,5 a 100 mg de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo por ml.
12. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, con el que se llena un recipiente de plástico, un recipiente de vidrio cuya superficie interna está recubierta con silicona, o un recipiente de vidrio cuya superficie interna está tratada en la superficie con dióxido de silicio.
13. Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que puede obtenerse disolviendo ácido (2R)-2-propiloctanoico en una disolución acuosa que comprende de 1 a 5 equivalentes del ion metálico básico basado en 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico.
14. Medicamento según la reivindicación 8, que comprende, por ml, 50 mg de ácido (2R)-2-propiloctanoico, 80 mg de hidrogenofosfato de disodio dodecahidratado e hidróxido de sodio.
15. Medicamento según la reivindicación 14, que está contenido en cantidades de 4 ml, 8 ml o 20 ml en un envase.
16. Medicamento según la reivindicación 15, en el que el envase es una ampolla hecha de polietileno o polipropileno, o una jeringuilla hecha de poliolefina cíclica.
17. Medicamento según la reivindicación 1, que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico y de 1 a 5 equivalentes de un ion sodio básico basado en 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico, que comprende hidrogenofosfato de disodio e hidróxido de sodio como fuentes del ion sodio básico; teniendo dicho medicamento un pH de 8,4 a 9,0.
18. Medicamento según la reivindicación 17, con el que se llena una ampolla hecha de polietileno o polipropileno, o una jeringuilla hecha de poliolefina cíclica.
19. Procedimiento para producir un medicamento según la reivindicación 1, que comprende disolver ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, una o al menos dos seleccionadas de una sal metálica de ácido fosfórico, una sal metálica de ácido carbónico y una sal metálica de ácido sulfuroso, y opcionalmente hidróxido metálico en agua para preparar de ese modo una disolución que comprende de 2,5 a 100 mg/ml

de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y de 1 a 5 equivalentes de un ion metálico básico basado en 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y que tiene un pH de 8,4 a 9,0; y llenar con la disolución un envase de plástico o un envase de vidrio cuya superficie interna está tratada en la superficie con dióxido de silicio, seguido por esterilización con vapor a alta presión.

- 5
20. Medicamento según la reivindicación 1, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, enfermedades o trastornos nerviosos que necesitan regeneración nerviosa.
 21. Uso del medicamento según la reivindicación 1, para la fabricación de un agente para prevenir y/o tratar enfermedades neurodegenerativas, enfermedades o trastornos nerviosos que necesitan regeneración nerviosa.

10

FIG. 1

CONFIRMACIÓN DE LA FORMACIÓN DE MICELAS

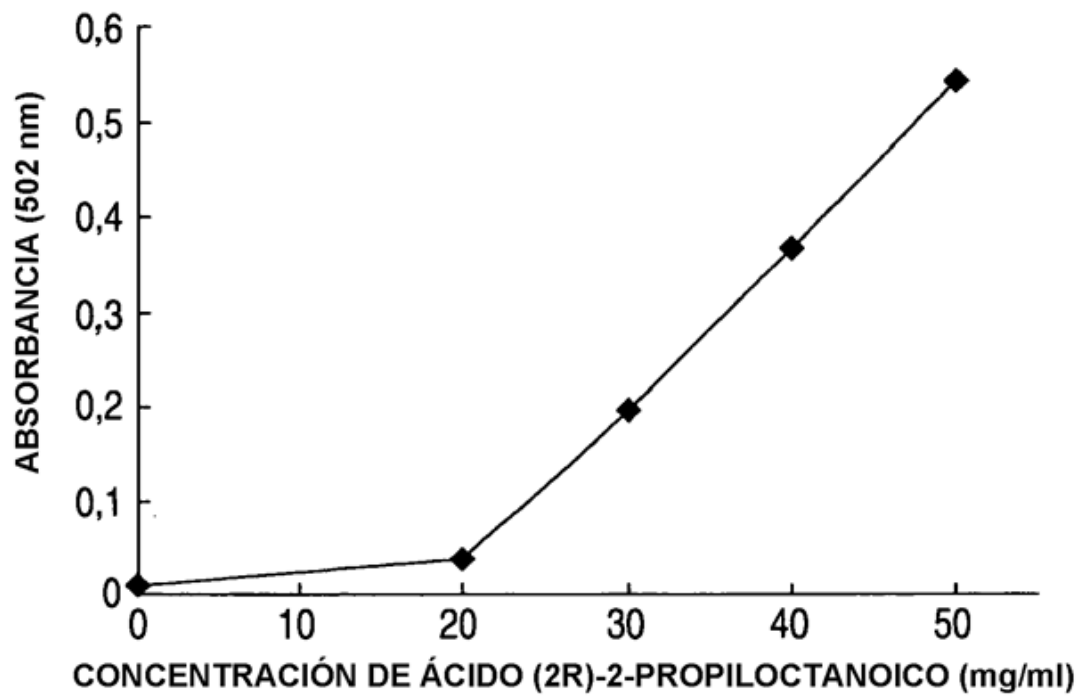


FIG. 2

