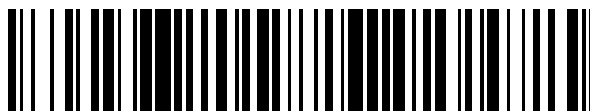


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 055**

51 Int. Cl.:

A61K 31/133 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2005 E 05768530 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 1773307**

54 Título: **Formulaciones de compuestos 2-amino-1,3-propanodiol**

30 Prioridad:

30.07.2004 US 592991 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.01.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BURANACHOKPAISAN, THITIWAN;
DANNENFELSER, ROSE-MARIE y
LI, PING**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 527 055 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

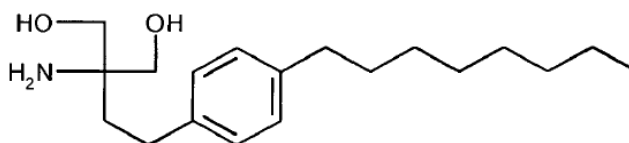
Formulaciones de compuestos 2-amino-1,3-propanodiol

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de concentrados orgánicos de compuestos 2-amino-1,3-propanodiol, especialmente el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol o una sal de este farmacéuticamente aceptable, a una concentración de 0.01-10 mg/mL en un solvente orgánico que comprende 0-78.9% (p/v) de etanol en propilenglicol, y otras modalidades de la invención en las reivindicaciones que se incorporan en este documento por referencia. En particular, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que se pueden administrar por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa (i.v.).

10 Antecedentes de la invención

Los compuestos 2-amino-1,3-propanodiol, en particular, el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol (algunas veces, denominado como FTY720) como se muestra:



2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol

15 y una sal de este farmacéuticamente aceptable, son conocidos por ser útiles como supresores del rechazo en el trasplante de órganos o médula ósea o como agentes terapéuticos de varias enfermedades autoinmunes, como se describe, por ejemplo, en EP 0627406B1.

20 Aunque el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol, en particular su forma de sal, es soluble en agua, se han observado depósitos cristalinos de este compuesto en soluciones acuosas, ya sea poco después de la preparación o durante el almacenamiento. Se ha encontrado que la adición de ciclodextrinas a las soluciones acuosas del compuesto como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 6,476,004, es eficaz en la reducción de los depósitos cristalinos del compuesto, sin embargo, el uso de ciclodextrinas se ha limitado por el costo y la regulación. También se han observado los depósitos cristalinos del compuesto en soluciones acuosas que contienen laurilsulfato de sodio o polivinilpirrolidona K12 PF, como se describe en la Patente de Estados Unidos 6,476,004 mencionada anteriormente.

25 Una formulación semi-acuosa del compuesto que contiene etanol y polietilenglicol se ha descrito en la EP 0627406B1 mencionada anteriormente. Aunque no existe ninguna mención de la aparición de depósitos cristalinos en esta formulación semi-acuosa, la formulación mostró problemas tales como irritación local y la hemólisis bajo ingestión i.v. debido a la alta concentración de etanol y polietilenglicol presente en la formulación.

30 En consecuencia, sigue siendo deseable, por lo tanto, desarrollar formulaciones farmacéuticas físicamente estables de este compuesto y otros compuestos de 2-amino-1,3-propanodiol y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son libres de cristales durante el almacenamiento, y dichas formulaciones como se reivindica son el objeto de la presente invención.

Resumen de la invención

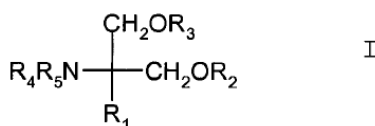
35 La presente invención provee formulaciones farmacéuticas de concentrado que comprende 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol o una sal de este farmacéuticamente aceptable, como se reivindica, que tienen estabilidad mejorada, es decir, las formulaciones están libres de cristales durante el almacenamiento. La invención también provee soluciones farmacéuticas del compuesto tal como se reivindica, que se forman por medio de la adición de un vehículo diluyente a la formulación de concentrado antes de la administración.

40 Descripción Detallada de la Invención

La presente divulgación, en general, para fines de referencia se refiere a formulaciones farmacéuticas de concentrados orgánicos que comprenden compuestos de 2-amino-1,3-propanodiol y las sales de los mismos, en particular el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y los

5 análogos de estos compuestos, en un solvente orgánico que comprende etanol y/o propilenglicol, y formulaciones farmacéuticas de concentrados semi-acuosos que comprenden los compuestos antes mencionados en un solvente semi-acuoso que comprende etanol y propilenglicol. Las formulaciones de concentrados son libres de cristales cuando se almacenan a condiciones ambientales y de refrigeración por largos períodos de tiempo, por ejemplo, más de seis meses. La presente divulgación para propósitos de referencia se refiere también a soluciones farmacéuticas que se forman, mediante la adición de un vehículo diluyente a las formulaciones de concentrado antes de la administración. Las soluciones farmacéuticas cuando se administran por vía parenteral son no-hemolíticas, no-espumantes y no-irritantes.

10 Los ejemplos de los compuestos mencionados anteriormente útiles en las formulaciones farmacéuticas de concentrado y soluciones farmacéuticas de la presente divulgación para propósitos de referencia son compuestos como se revela en EP627406B1, por ejemplo, un compuesto de fórmula I



en donde R₁ es una cadena (C₁₂₋₂₂) lineal o ramificada

15 - que puede tener en la cadena un enlace o un heteroátomo seleccionado de un enlace doble, un triple enlace, O, S, NR₆, en donde R₆ es H, alquilo, aralquilo, acilo o alcóxicarbonilo, y carbonilo, y/o

- que puede tener como un sustituyente alcoxi, alqueniiloxi, alquiniiloxi, aralqueniiloxi, acilo, alquilamino, alquiltio, acilamino, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilamino, aciloxi, alquilcarbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxiiimino, hidroxilo o carboxi; o

R₁ es

20 - un fenilalquilo en donde alquilo es una cadena de carbono (C₆₋₂₀) lineal o ramificada; o

- un fenilalquilo en donde alquilo es una cadena de carbono (C₁₋₃₀) lineal o ramificada en donde dicho fenilalquilo se sustituye por

- una cadena de carbono (C₆₋₂₀) lineal o ramificada opcionalmente sustituida por un halógeno,

- una cadena alcoxi (C₆₋₂₀) lineal o ramificada opcionalmente sustituida por un halógeno,

25 - un alqueniiloxi (C₆₋₂₀) lineal o ramificado,

- fenilalcoxi, halofenilalcoxi, fenilalcoxi-alquilo, fenoxialcoxi o fenoxialquilo,

- cicloalquilalquilo sustituido por un alquilo C₆₋₂₀,

- heteroarilalquilo sustituido por un alquilo C₆₋₂₀,

- alquilo C₆₋₂₀ heterocíclico o

30 - alquilo heterocíclico sustituido por un alquilo C₂₋₂₀,

y en donde

la fracción alquilo puede tener

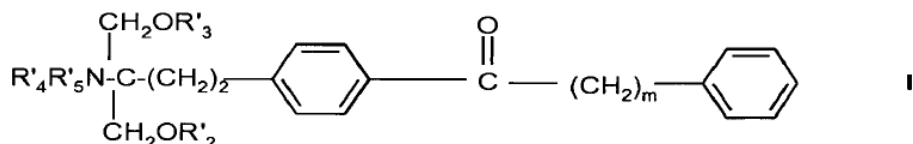
- en la cadena de carbono, un enlace o un heteroátomo seleccionado de un enlace doble, un enlace triple, O, S, sulfinilo, sulfonilo, o NR₆, en donde R₆ es como se define anteriormente, y

35 - como un sustituyente alcoxi, alqueniiloxi, alquiniiloxi, aralqueniiloxi, acilo, alquilamino, alquiltio, acilamino, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilamino, aciloxi, alquilcarbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxi, y

cada uno de R₂, R₃, R₄ y R₅, independientemente, es H, alquilo C₁₋₄ o acilo

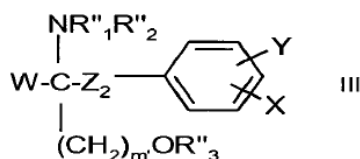
o una sal de este farmacéuticamente aceptable;

- compuestos como se revela en EP 1002792A1, por ejemplo, un compuesto de fórmula II



5 en donde m es de 1 a 9 y cada uno de R'2, R'3, R'4 y R'5, independientemente, es H, alquilo o acilo, o una sal de este farmacéuticamente aceptable;

- Los compuestos de referencia como se revela en EP0778263 A1, por ejemplo, un compuesto de fórmula III

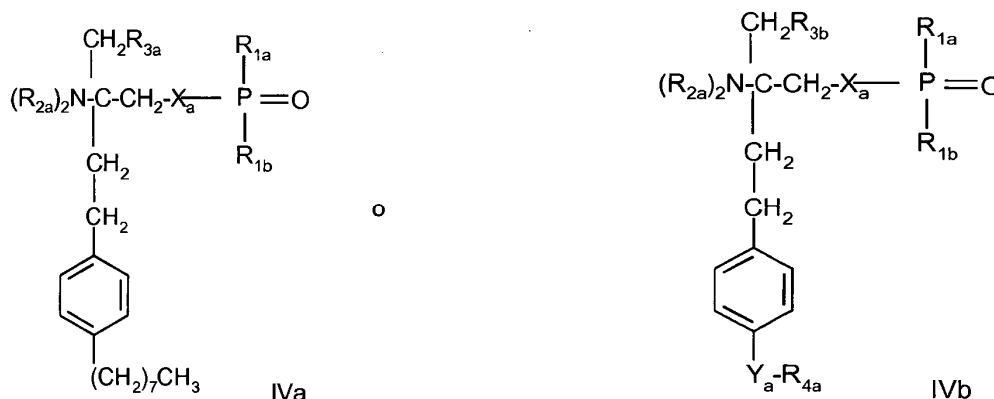


10 en donde W es H; alquilo C1-6, alqueno C2-6 o alquino C2-6; fenilo no sustituido o sustituido por un OH; R''4O (CH2)n; o alquilo C1-6 sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo C3-8, fenilo y fenilo sustituido por un OH; X es H o alquilo sustituido o no sustituido de cadena lineal que tiene un número p de átomos de carbono o alcoxi de cadena lineal sustituido o no sustituido que tiene un número (p-1) de átomos de carbono, por ejemplo, sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C1-6, OH, alcoxi C1-6, aciloxi, amino, alquilamino C1-6, acilamino, oxo, haloalquilo C1-6, halógeno, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C1-6, OH, alcoxi C1-6, acilo, aciloxi, amino, alquilamino C1-6, acilamino, haloalquilo C1-6 y halógeno; Y es H, alquilo C1-6, OH, alcoxi C1-6, acilo, aciloxi, amino, alquilamino C1-6, acilamino, haloalquilo C1-6 o halógeno, Z2 es un enlace sencillo o un alqueno de cadena lineal que tiene un número o átomos de carbono de q,

15 cada uno de p y q, independientemente, es un número entero de 1 a 20, con la condición de que 6 ≤ p + q ≤ 23, m' es 1, 2 o 3, n es 2 o 3, cada uno de R''1, R''2, R''3 y R''4, independientemente, es H, alquilo C1-4 o acilo,

20 o una sal de este farmacéuticamente aceptable,

- Los compuestos de referencia como se revela en WO02/18395, por ejemplo, un compuesto de fórmula IVa o IVb

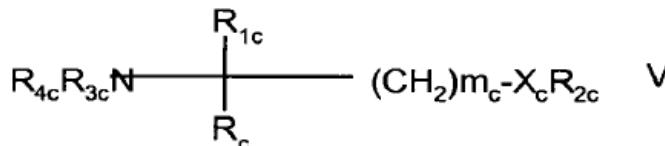


25 en donde Xa es O, S, NR1s o un grupo - (CH2)na -, cuyo grupo es sustituido o no sustituido por 1 a 4 halógenos; na es 1 o 2, R1s es H o alquilo (C1-4), alquilo que es sustituido o no sustituido por un halógeno; R1a es H, OH, alquilo (C1-4) o O-alquilo (C1-4) en donde alquilo es sustituido o no sustituido por 1 a 3 halógenos; R1b es H, OH o alquilo (C1-4), en donde alquilo es sustituido o no sustituido por un halógeno; cada R2a se selecciona independientemente de H o alquilo (C1-4), alquilo que es sustituido o no sustituido por un halógeno; R3a es H, OH, halógeno o O alquilo (C1-4) en donde alquilo es sustituido o no sustituido por un halógeno; y R3b es H, OH, halógeno, alquilo (C1-4) en donde alquilo es sustituido o no sustituido por un hidroxilo, o O-alquilo (C1-4) en donde alquilo es sustituido o no sustituido por un halógeno; Ya es -CH2-, -C(O)-, -CH(OH)-, -C(=NOH)-, O o S, y R4a es alquilo (C4-14) o alqueno (C4-14);

30

o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo;

- Los compuestos de referencia como se revela en WO 02/076995, por ejemplo, un compuesto de fórmula V



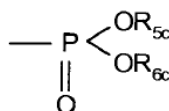
en donde

5 m_c es 1, 2 o 3;

X_c es O o un enlace directo;

R_{1c} es H; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por un OH, acilo, halógeno, cicloalquilo C_{3-10} , fenilo o hidroxifenileno; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; o fenilo opcionalmente sustituido por un OH;

R_{2c} es

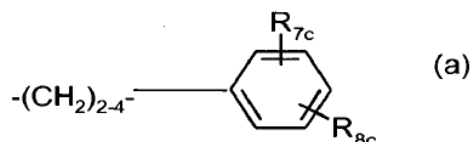


10

en donde R_{5c} es H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por un 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y R_{6c} es H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por un halógeno;

cada uno de R_{3c} y R_{4c} , independientemente, es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por un halógeno, o acilo, y

15 R_c es alquilo C_{13-20} que puede tener opcionalmente en la cadena un átomo de oxígeno y que puede ser opcionalmente sustituido por un nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxilo; o un residuo de fórmula (a)

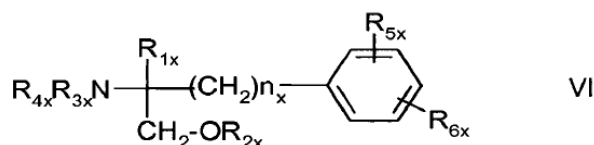


20

en donde R_{7c} es H, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , y R_{8c} es alcanoilo C_{1-20} sustituido, fenilalquilo C_{1-14} en donde el alquilo C_{1-14} es opcionalmente sustituido por un halógeno u OH, cicloalquilalcoxi C_{1-14} o fenilalcoxi C_{1-14} en donde el anillo cicloalquilo o fenilo es opcionalmente sustituido por un halógeno, alquilo C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4} , fenilalcoxi C_{1-14} alquilo C_{1-14} , fenoxialcoxi C_{1-14} o fenoxialquilo C_{1-14} ,

R_c siendo también un residuo de fórmula (a) en donde R_{8c} es alcoxi C_{1-14} cuando R_{1c} es alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ,

o un compuesto de referencia de fórmula VI



25 en donde

n_x es 2, 3 o 4

R_{1x} es H; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un OH, acilo, halógeno, cicloalquilo, fenilo o hidroxifenileno; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; o fenilo opcionalmente sustituido por un OH;

R_{2x} es H, alquilo C₁₋₄ o acilo cada uno de R_{3x} y R_{4x}, es independientemente H, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por un halógeno o acilo,

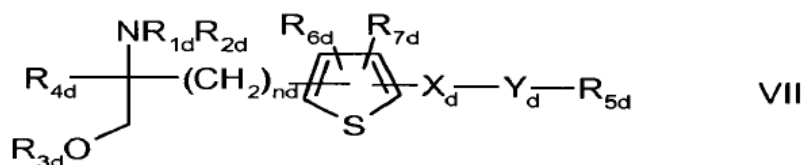
5 R_{5x} es H, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y

R_{6x} es alcanilo C₁₋₂₀ sustituido por un cicloalquilo; cicloalquilalcoxi C₁₋₁₄, en donde el anillo cicloalquilo es opcionalmente sustituido por un halógeno, alquilo C₁₋₄ y/o alcoxi C₁₋₄; fenilalcoxi C₁₋₁₄, en donde el anillo fenilo es opcionalmente sustituido por un halógeno, alquilo C₁₋₄ y/o alcoxi C₁₋₄,

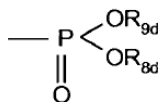
10 R_{6x} siendo también alcoxi C₄₋₁₄, cuando R_{1x} es alquilo C₂₋₄ sustituido por un OH, o pentiloxi o hexiloxi cuando R_{1x} es alquilo C₁₋₄,

siempre que R_{6x} sea distinto de fenilo-butilenoxi cuando cualquier R_{5x} es H o R_{1x} es metilo, o una sal de este farmacéuticamente aceptable;

- Los compuestos de referencia como se revela en WO02/06268A1, por ejemplo, un compuesto de fórmula VII



15 en donde cada uno de R_{1d} y R_{2d}, independientemente, es H o un grupo protector de amino; R_{3d} es hidrógeno, un grupo protector de hidroxilo o un residuo de la fórmula



R_{4d} es alquilo inferior;

n_d es un número entero de 1 a 6;

20 X_d es etileno, vinileno, etinileno, un grupo que tiene una fórmula - D-CH₂- (en donde D es carbonilo, - CH (OH) -, O, S o N), arilo o arilo sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo a como se define a partir de este momento;

25 Y_d es un enlace sencillo, alquileno C₁₋₁₀, alquileno C₁₋₁₀ que es sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre los grupos a y b, alquileno C₁₋₁₀ que tiene O o S en el medio o al final de la cadena de carbono, o alquileno C₁₋₁₀ que tiene O o S en el medio o al final de la cadena de carbono que es sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b;

R_{5d} es hidrógeno, cicloalquilo, arilo, heterociclo, cicloalquilo sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b, arilo sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b, o heterociclo sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b;

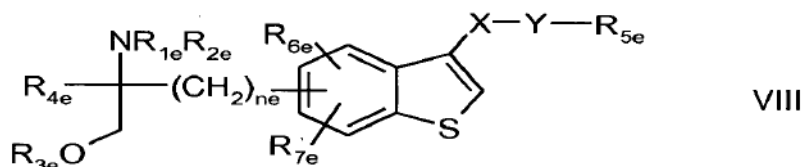
30 cada uno de R_{6d} y R_{7d}, independientemente, es H o un sustituyente seleccionado del grupo a; cada uno de R_{8d} y R_{9d}, independientemente, es H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por un halógeno;

<grupo a> es halógeno, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior, hidroxilo, acilo alifático inferior, amino, mono-alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, acilamino alifático inferior, ciano o nitro; y

35 <grupo b> es cicloalquilo, arilo, heterociclo, siendo cada uno opcionalmente sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo a;

con la condición de que cuando R_{5d} sea hidrógeno, Y_d sea un alqueno C_{1-10} lineal o de un enlace sencillo, o una sal o éster farmacológicamente aceptable del mismo;

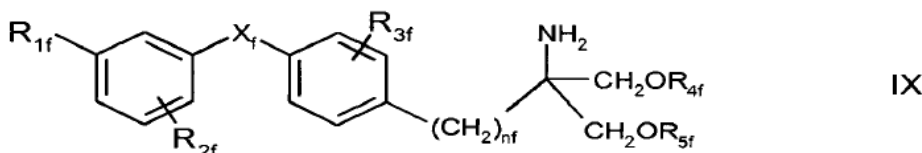
- Los compuestos de referencia como se revela en JP-14316985 (JP2002316985), por ejemplo, un compuesto de fórmula VIII



5

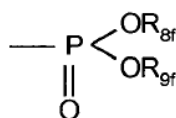
en donde R_{1e} , R_{2e} , R_{3e} , R_{4e} , R_{5e} , R_{6e} , R_{7e} , n_e , X_e e Y_e son como se revela en JP-14316985; o una sal o éster farmacológicamente aceptable del mismo;

- Los compuestos de referencia como se revela en el documento WO 03/29184 y WO 03/29205, por ejemplo, los compuestos de fórmula IX



10

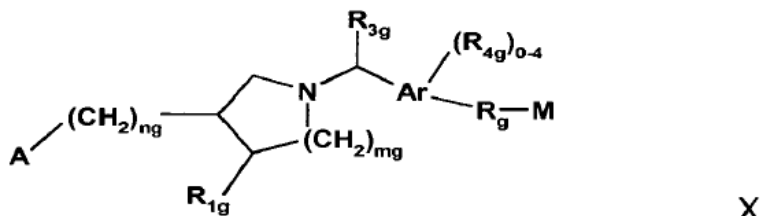
en donde X_f es O o S, y R_{1f} , R_{2f} , R_{3f} y n_f son como se revelan en WO 03/29184 y WO 03/29205, cada uno de R_{4f} y R_{5f} , es independientemente H o un residuo de la fórmula



15

en donde cada uno de R_{8f} y R_{9f} , independientemente, es H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por un halógeno; por ejemplo el 2-amino-2-[4-(3-benciloxifenoxi)-2-clorofenil]propil-1,3-propano-diol o 2-amino-2-[4-(benciloxifenil)-2-clorofenil]propil-1,3-propano-diol, o una sal farmacológica del mismo;

- Los compuestos de referencia como se revela en WO03/062252A1, por ejemplo, un compuesto de fórmula X



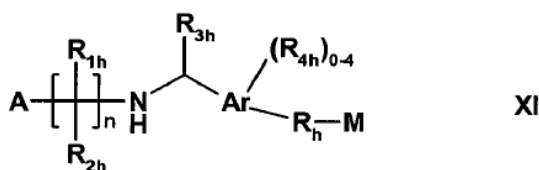
en donde

20

Ar es fenilo o naftilo; cada uno de m_g y n_g independientemente es 0 o 1; A se selecciona de COOH, PO_3H_2 , PO_2H , SO_3H , $PO(\text{alquilo } C_{1-3})OH$ y 1H-tetrazol-5-il; cada uno de R_{1g} y R_{2g} es independientemente H, halógeno, OH, COOH o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por un halógeno; R_{3g} es H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por un halógeno u OH; cada R_{4g} es independientemente halógeno, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido o alcoxi C_{1-3} ; y cada uno de R_g y M tiene uno de los significados como se indica para B y C, respectivamente, en WO03/062252A1;

25

- Los compuestos como se revela en WO 03/062248A2, por ejemplo, un compuesto de fórmula XI



XI

en donde Ar es fenilo o naftilo; n es 2,3 o 4; A es COOH, 1*H*-tetrazol-5-il, PO₃H₂, PO₂H₂, -SO₃H o PO(R_{5h}) OH en donde R_{5h} se selecciona de alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, fenilo, -CO-alcoxi C₁₋₃ y -CH(OH)-fenilo en donde dicho fenilo o fracción fenilo opcionalmente se sustituye; cada uno de R_{1h} y R_{2h} independientemente es H, halógeno, OH, COOH, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un halógeno o fenilo; R_{3h} es H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por un halógeno y / OH; cada R_{4h} es independientemente halógeno, OH, COOH, alquilo C₁₋₄, S(O)_{0,1 o 2} alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, cicloalcoxi C₃₋₆, arilo o aralcoxi, en donde las porciones alquilo pueden ser opcionalmente sustituidas por 1-3 halógenos; y cada uno de R_g y M tiene uno de los significados que se indican para B y C, respectivamente, en WO03/062248A2.

10 Cuando los compuestos de fórmula I a XIII tienen uno o más centros asimétricos en la molécula, la presente divulgación se debe entender que abarca los diversos isómeros ópticos, así como se abarcan los racematos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula III o IVb, cuando el átomo de carbono que lleva el grupo amino es asimétrico, tiene preferiblemente la configuración R en este átomo de carbono.

15 Los compuestos de fórmula I a XIII pueden existir en forma libre o de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I a XIII incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato y sulfato, sales con ácidos orgánicos, tales como sales de acetato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metanosulfonato y benzenosulfonato, o, cuando sea apropiado, sales con metales tales como sodio, potasio, calcio y aluminio, sales con aminas, tales como trietilamina y sales con aminoácidos dibásicos, tales como lisina. Los compuestos y sales abarcan formas de hidratos y solvatos.

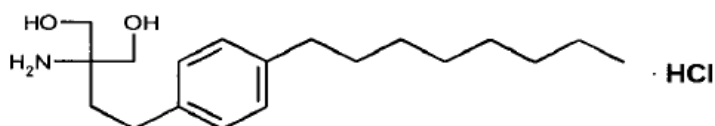
20 Acilo como se ha indicado anteriormente puede ser un residuo R_y-CO- en donde R_y es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₄. A menos que se indique lo contrario, alquilo, alcoxi, alquenilo o alquinilo puede ser lineal o ramificado.

25 Cuando en los compuestos de la fórmula I, la cadena de carbono como R₁ está sustituida, preferiblemente se sustituye por un halógeno, nitro, amino, hidroxilo o carboxilo. Cuando la cadena de carbono está interrumpida por un fenileno opcionalmente sustituido, la cadena de carbono es preferiblemente no sustituida. Cuando la fracción fenileno está sustituida, preferiblemente es sustituida por un halógeno, nitro, amino, metoxi, hidroxilo o carboxilo.

30 Los compuestos de referencia preferidos de fórmula I son aquellos en donde R₁ es alquilo C₁₃₋₂₀, opcionalmente sustituido por un nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxilo, y, más preferiblemente aquellos en donde R₁ es fenilalquilo sustituido por una cadena alquilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituida por un halógeno y la fracción alquilo es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un hidroxilo. Más preferiblemente, R₁ es fenil-alquilo C₁₋₆ sustituido en el fenilo por un alquilo C₆₋₁₄ de cadena lineal o ramificada, preferiblemente lineal. La cadena de alquilo C₆₋₁₄ puede estar en orto, meta o para, preferiblemente en para.

Preferiblemente, cada uno de R₂ a R₅ es H.

35 Un compuesto de referencia preferido de fórmula I es el 2-amino-2-tetradecil-1,3-propanodiol. Un compuesto particularmente preferido en las modalidades de la invención de fórmula I es FTY720, *i.e.*, el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano 1,3-diol en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el clorhidrato, como se muestra:



40 Un compuesto de referencia preferido de fórmula II es aquel donde cada uno de R'₂ a R'₅ es H y m es 4, *i.e.*, 2-amino-2-[2-[4-(1-oxo-5-fenilpentil)fenil]etil]propano-1,3-diol, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable (denominado en lo sucesivo como Compuesto A), por ejemplo el clorhidrato.

Un compuesto de referencia preferido de fórmula III es uno en donde W es CH₃, cada uno de R''₁ a R''₃ es H, Z₂ es etileno, X es heptiloxi y Y es H, *i.e.*, el 2-amino-4-(4-heptiloxifenil)-2-metil-butanol, en forma libre o en forma de sal

farmacéuticamente aceptable (denominado en lo sucesivo como Compuesto B), por ejemplo, el clorhidrato. Se prefiere particularmente el enantiómero R.

5 Un compuesto de referencia preferido de fórmula IVa es el FTY720-fosfato (R_{2a} es H, R_{3a} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH). Un compuesto preferido de la fórmula IVb es el Compuesto B-fosfato (R_{2a} es H, R_{3b} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH, Y_a es O y R_{4a} es heptilo). Un compuesto preferido de fórmula V es el Compuesto A-fosfato.

Un compuesto de referencia preferido de fórmula V es el ácido fosfórico mono-[(R)-2-amino-2-metil-4-(4-pentiloxifenil)-butil]éster.

Un compuesto de referencia preferido de fórmula VIII es el (2R)-2-amino-4-[3-(4-ciclohexiloxibutil)-benzo[b]tien-6-il]-2-metilbutan-1-ol.

10 En un aspecto, se provee una formulación farmacéutica de concentrado orgánico (en adelante denominada como concentrado orgánico) que comprende el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en un solvente orgánico que comprende 0 - 78.9% (p/v) de etanol (usando un valor de densidad para el etanol de 0.789 gm/cm³) en propilenglicol. En una modalidad preferida, el solvente orgánico comprende 0-30% (p/v) de etanol en propilenglicol. Como un ejemplo, el solvente orgánico puede comprender 20%
15 (p/v) de etanol en propilenglicol. Como otro ejemplo, el solvente orgánico puede comprender 100 partes en volumen de propilenglicol.

El compuesto 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol o una sal de este farmacéuticamente aceptable se puede preparar como se describe, por ejemplo, en EP 0627406B1 y la patente de Estados Unidos No. 6,605,744. La sal farmacéuticamente aceptable preferida de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol es clorhidrato. Ejemplos
20 de otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, bromhidrato, sulfato, acetato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metanosulfonato, bencenosulfonato, y similares.

El compuesto mencionado anteriormente, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol o una sal de este farmacéuticamente aceptable, por lo general está presente en el solvente orgánico a una concentración de 0.01-10 mg/mL, preferiblemente 0.1-5 mg/mL.

25 El concentrado orgánico se puede preparar, por ejemplo, disolviendo el compuesto mencionado anteriormente o una sal de este farmacéuticamente aceptable ya sea en etanol o propilenglicol por separado, o cuando estos disolventes se utilizan en combinación, primero disolviendo el compuesto o una sal de este farmacéuticamente aceptable en etanol seguido por la adición de propilenglicol. Como otro ejemplo, cuando se utiliza el etanol y el propilenglicol en combinación, el compuesto o una sal de este farmacéuticamente aceptable se puede disolver primero en propilenglicol seguido de la adición de etanol. Como otro ejemplo, cuando se utilizan el etanol y el propilenglicol en combinación, estos dos disolventes se pueden mezclar juntos seguido de la adición del compuesto o una sal de este farmacéuticamente aceptable. El concentrado orgánico también puede incluir cantidades menores de antioxidantes,
30 agentes surfactantes, soluciones reguladoras, conservantes, solubilizantes, agentes complejantes, estabilizadores, agentes quelantes, etc.

35 Los concentrados orgánicos son estables, i.e., libre de cristales, durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo, al menos seis meses a temperaturas de 5 °C o 25 °C, como se indica en las pruebas estándar utilizadas para observar cristales en soluciones (véase el Ejemplo Experimental).

Los concentrados orgánicos pueden ser utilizados tal cual, en diversas aplicaciones tópicos u orales u otras rutas, o pueden ser diluidos antes de la administración. Por consiguiente, en otro aspecto, se provee una solución
40 farmacéutica que comprende un concentrado orgánico como se describe anteriormente y un vehículo diluyente.

El tipo de vehículo diluyente seleccionado para su mezcla con el concentrado orgánico dependerá de la ruta de administración y, en particular, de si el compuesto, de acuerdo con la invención el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol, está presente en el concentrado orgánico en forma de base o sal. Cuando el compuesto está en su forma de sal, el vehículo diluyente comprende por lo general agua o una solución isotónica tal como una solución de dextrosa o una solución de manitol. Cuando el compuesto está presente como una base libre, el vehículo diluyente comprende un agente de acidificación, i.e., un ácido inorgánico u orgánico. La adición de un agente de acidificación para el concentrado orgánico que contiene la forma de base del compuesto, evita que la base se precipite del concentrado orgánico tras la dilución con un vehículo de dilución a base de agua mediante la conversión de la base en una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares. Ejemplos de ácidos orgánicos son ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, etc. El vehículo diluyente utilizado en mezcla con el concentrado orgánico que contiene la forma de base del compuesto además puede comprender agua, una solución isotónica, uno o más solubilizantes, por ejemplo, agentes surfactantes, ciclodextrinas y sus derivados, inhibidores de cristal o combinaciones de los mismos.
50

El concentrado orgánico y el vehículo diluyente se pueden preparar y almacenar por separado, por ejemplo, como un kit farmacéutico. Antes de la administración, el concentrado y el vehículo diluyente orgánico se pueden combinar para formar una solución farmacéutica. La solución farmacéutica así formada se puede usar preferiblemente inmediatamente o dentro de un corto período de tiempo de estar formado, por ejemplo, dentro de las 24 horas.

5 Alternativamente, el concentrado orgánico y una cantidad predeterminada de diluyente, se pueden cargar cada uno en cámaras separadas de un sistema de vial de doble cámara y sólo se mezclan inmediatamente antes de la administración, por ejemplo, por vía intravenosa, a un paciente.

10 La cantidad de diluyente usada en mezcla con el concentrado orgánico para formar una solución farmacéutica se puede elegir con el fin de obtener una concentración deseada de uno de los compuestos mencionados anteriormente, de acuerdo con la invención el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en la solución farmacéutica. La cantidad de diluyente usada también se elige de manera que la solución sea estable el tiempo suficiente para ser administrada. Como un ejemplo, la concentración de soluciones farmacéuticas preparadas a partir de los concentrados orgánicos por lo general son de 0.006 a 0.06 mg/mL. Se encuentra que tales soluciones farmacéuticas son estables durante un máximo de 24 horas.

15 Se puede preparar la solución farmacéutica que comprende la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, por ejemplo, mezclando el concentrado orgánico con un diluyente, tal como agua o una solución isotónica, por ejemplo, una solución de dextrosa o una solución de manitol, en un recipiente apropiado. La solución farmacéutica que comprende la forma de base del compuesto, se puede preparar, por ejemplo, en primer lugar mediante la acidificación del concentrado orgánico con un ácido, por ejemplo, clorhidrato, para convertir la base en una sal, seguido por la adición de solubilizantes, agua, una solución isotónica, inhibidores de cristal o combinaciones de los mismos. La solución farmacéutica puede comprender además cantidades menores de antioxidantes, agentes surfactantes, solubilizantes, agentes complejantes, estabilizadores, quelantes, agentes reguladores, conservantes, agentes humectantes, agentes de ajuste del pH, agentes isotónicos o combinaciones de los mismos.

25 Una solución farmacéutica preferida de una forma de sal del 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol comprende 1 mL de 1 mg/mL de concentrado orgánico diluido con 99 mL de dextrosa al 5% para producir una solución que contiene 0.01 mg/mL.

30 En otro aspecto, se provee una formulación farmacéutica de concentrado semi-acuoso (en lo sucesivo denominado como un concentrado semiacuoso) que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los compuestos mencionados anteriormente, de acuerdo con la invención el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol, en un solvente semi-acuoso que comprende 40-83% (p/v) de un componente orgánico (utilizando una densidad de 0.8301 g/cm³ para el propilenglicol con etanol, relación en peso 1: 9) en agua, en donde el componente orgánico contiene 10-90 partes en peso de etanol y 10-90 partes en peso de propilenglicol que tiene un combinado total de 100. En una modalidad preferida, el solvente semi-acuoso comprende 50-70% (p/v) del componente orgánico en agua, en donde el componente orgánico contiene 10-30 partes en peso de etanol y 70-90 partes en peso de propilenglicol. Como un ejemplo, el solvente semi-acuoso comprende 50% (p/v) de un componente orgánico en agua, en donde el componente orgánico contiene 20 partes en peso de etanol y 80 partes en peso de propilenglicol.

La sal farmacéuticamente aceptable de uno de los compuestos mencionados anteriormente, en las modalidades de la invención el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol, puede estar presente en el solvente semi-acuoso a una concentración de 0.01-5 mg/mL, y preferiblemente a una concentración de 0.1-0.5 mg/mL.

40 El concentrado semi-acuoso se puede preparar, por ejemplo, mediante la mezcla de etanol con propilenglicol, disolviendo la sal farmacéuticamente aceptable del 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol en la mezcla de etanol/propileno, seguido por la adición de agua desionizada.

45 El concentrado semi-acuoso se puede utilizar tal cual para ciertas aplicaciones, por ejemplo, rutas orales o tópicas u otras, o se puede diluir antes de su administración. Por consiguiente, en otro aspecto, se provee una solución farmacéutica que comprende el concentrado semi-acuoso mencionado anteriormente y un vehículo diluyente. El vehículo diluyente comprende por lo general agua, una solución isotónica, por ejemplo, una solución de dextrosa o una solución de manitol, uno o más solubilizantes, por ejemplo, agentes surfactantes, ciclodextrinas o sus derivados, inhibidores de cristal o combinaciones de los mismos.

50 ,0el fin de obtener una concentración deseada de una sal de este farmacéuticamente aceptable en la solución farmacéutica. También se elige la cantidad de diluyente usada de manera que la solución farmacéutica sea estable el tiempo suficiente para ser administrada. Como ejemplo, la concentración de las soluciones farmacéuticas preparadas a partir de un concentrado semi-acuoso por lo general son de 0.006 a 0.06 mg/mL. Se encuentra que tales soluciones farmacéuticas son estables durante un máximo de 24 horas.

55 La solución farmacéutica preparada a partir de un concentrado semi-acuoso que contiene una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los compuestos mencionados anteriormente, en las modalidades de la

invención clorhidrato del 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol, se puede preparar, por ejemplo, mezclando el concentrado semi-acuoso con un diluyente, tal como agua o una solución isotónica en un recipiente apropiado. Las formulaciones farmacéuticas semi-acuosas también pueden incluir cantidades menores de antioxidantes, agentes surfactantes, solubilizantes, agentes complejantes, estabilizadores, agentes quelantes, agentes reguladores, conservantes, agentes humectantes, agentes de ajuste del pH y agentes isotónicos.

Una solución farmacéutica preferida de una forma de sal del 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol comprende 3 mL de 0.3 mg/mL de concentrado semi-acuoso diluido con 97 mL de dextrosa al 5% para producir una solución que contiene 0.01 mg/mL.

El concentrado semi-acuoso y el vehículo diluyente se pueden preparar y almacenar por separado, por ejemplo, como un kit farmacéutico. Antes de la administración el concentrado semi-acuoso y el vehículo diluyente se pueden combinar para formar una solución farmacéutica. Preferiblemente, la solución farmacéutica así formada se puede usar inmediatamente o dentro de un corto período de tiempo de estar formado, por ejemplo, hasta 24 horas. Alternativamente, el concentrado semi-acuoso y una cantidad predeterminada de diluyente, se pueden cargar cada uno en cámaras separadas de un sistema de vial de doble cámara y sólo se mezclan inmediatamente antes de la administración, por ejemplo, por vía intravenosa, a un paciente.

Los concentrados orgánicos y semi-acuosos y sus respectivas soluciones farmacéuticas como se describen anteriormente se pueden administrar mediante rutas convencionales, tales como oral, tópica y parenteral, por ejemplo, por infusión o inyección. En una modalidad preferida, las soluciones farmacéuticas preparadas a partir de ya sea el concentrado orgánico o el semi-concentrado acuoso, se administran por vía parenteral como una solución para infusión.

Por consiguiente, en una modalidad, para propósitos de referencia, se provee un método para administrar uno de los compuestos mencionados anteriormente, por ejemplo, el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de una enfermedad sensible al tratamiento con el compuesto o una sal de este farmacéuticamente aceptable a un paciente en necesidad de dicho tratamiento, método que comprende administrar el concentrado orgánico o concentrado semiacuoso al paciente.

En otra modalidad, para fines de referencia, se provee un método para administrar uno de los compuestos mencionados anteriormente, por ejemplo, el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de una enfermedad sensible al tratamiento con el compuesto o una sal de este farmacéuticamente aceptable a un paciente en necesidad de dicho tratamiento, método que comprende:

(a) dilución del concentrado orgánico o concentrado semi-acuoso con un vehículo diluyente para formar una solución farmacéutica; y

(b) administración de la solución farmacéutica al paciente.

Los concentrados orgánicos y semi-acuosos y las soluciones farmacéuticas de la presente invención se pueden utilizar para la supresión del rechazo después del trasplante de órganos o de médula ósea, terapia de sustentación inmunosupresora, el tratamiento de las enfermedades oculares tales como la enfermedad de Behcet y uveítis, y dermatitis inclusive de la psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y dermatitis alérgica. En particular, los concentrados y las soluciones farmacéuticas se pueden utilizar para la profilaxis y el tratamiento de diversas enfermedades aplicables (por ejemplo, inmunosupresor para trasplante de órganos o de médula ósea, diversas enfermedades autoinmunes, diversas enfermedades alérgicas y similares).

Los concentrados orgánicos y semi-acuosos y las soluciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar, en el tratamiento y la profilaxis de la resistencia o rechazo en el trasplante de órganos o tejidos (por ejemplo, el trasplante de corazón, riñón, hígado, pulmón, médula ósea, córnea, páncreas, intestino delgado, extremidades, músculos, nervios, médula grasa, duodeno, piel y células de los islotes pancreáticos, y xenotrasplante), enfermedades de injerto contra huésped (GvH) por trasplante de la médula ósea o el intestino delgado, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome nefrótico por lupus, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus en adultos tipo II, uveítis, síndrome nefrótico, nefrosis resistente a esteroides y dependiente de esteroides, pustulosis palmoplantar, encefalomielitis alérgica, glomerulonefritis, etc., y enfermedades infecciosas causadas por microorganismos patógenos.

Los concentrados orgánicos y semi-acuosos y las soluciones farmacéuticas de la presente invención son algo útiles para tratar enfermedades de la piel inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas y manifestaciones cutáneas de enfermedades mediadas inmunológicamente tales como la psoriasis, artritis psoriásica, eccema atópico (dermatitis atópica), dermatitis de contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo,

penfigoide buloso, epidermólisis bulosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritemas, eosinofilias cutáneas, acné, alopecia areata, fascitis eosinofílica, y aterosclerosis. Más particularmente, los concentrados y las soluciones farmacéuticas de la presente invención son útiles en la revitalización del cabello, tal como en el tratamiento de la alopecia de patrón femenino o masculino, o la alopecia senil, proporcionando prevención de la depilación, germinación del cabello, y/o una estimulación de la generación de pelo y el crecimiento del cabello.

Los concentrados orgánicos y semi-acuosos y las soluciones farmacéuticas de la presente invención además son útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias, por ejemplo, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía idiopática intersticial, y enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible, incluyendo condiciones tales como asma, incluyendo asma bronquial, asma infantil, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca y asma por polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo, asma tardía y la hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquitis y similares. Los concentrados orgánicos y semi-acuosos y las soluciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser también útiles para el tratamiento de la lesión hepática asociada con la isquemia. Los concentrados y soluciones farmacéuticas de la presente invención también se aplican a ciertas enfermedades oculares tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis, queratitis, conjuntivitis vernal, uveitis asociada con la enfermedad de Behcet, queratitis herpética, córnea cónica, distrofia del epitelio corneal, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, inflamación intraocular grave y similares.

Los concentrados orgánicos y semi-acuosos y las soluciones farmacéuticas de la presente invención también son útiles para prevenir o tratar la inflamación de la mucosa o los vasos sanguíneos (por ejemplo, enfermedades mediadas por leucotrieno B₄, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedad intestinal isquémica, enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), enterocolitis necrotizante), o lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas. Los concentrados orgánicos y semi-acuosos y las soluciones farmacéuticas de la presente invención además son útiles para tratar o prevenir enfermedades renales incluyendo nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico y nefropatía diabética; enfermedades nerviosas seleccionadas de miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere y radiculopatía; enfermedades endocrinas incluyendo hipertiroidismo y enfermedad de Basedow; enfermedades hemáticas incluyendo aplasia pura de glóbulos rojos, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis y aneritroplasia; enfermedades óseas como la osteoporosis; enfermedades respiratorias incluyendo sarcoidosis, fibrosis pulmonar y neumonía intersticial idiopática; enfermedades de la piel, incluyendo la dermatomiositis, vitiligo vulgaris, ictiosis vulgaris, sensibilidad fotoalérgica y linfoma cutáneo de células T; enfermedades del sistema circulatorio, incluyendo arteriosclerosis, aortitis, poliarteritis nudosa y amiocardosis; enfermedad del colágeno incluyendo escleroderma, granuloma de Wegener y síndrome de Sjogren; adiposis;

fascitis eosinofílica; enfermedad periodontal; síndrome nefrótico; síndrome urémico hemolítico; y distrofia muscular.

Además, los concentrados y las soluciones farmacéuticas de la presente invención se indican en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades incluyendo inflamaciones intestinales o alergias tales como enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; y enfermedades alérgicas relacionadas con alimentos que presentan síntomas distantes del tracto gastrointestinal, por ejemplo, migraña, rinitis y eczema.

En general, el concentrado orgánico, el concentrado semi-acuoso, y las soluciones farmacéuticas a partir de ellas, se pueden administrar en una cantidad que es terapéuticamente eficaz contra una enfermedad o condición que puede ser tratada mediante la administración del 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol o una sal de este farmacéuticamente aceptable, o uno de los otros compuestos descritos. La cantidad exacta de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol o una sal de este farmacéuticamente aceptable u otro compuesto revelado a administrar puede variar ampliamente. Sin embargo, la dosis administrada a un animal, particularmente un ser humano debería ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica. La dosis puede depender del compuesto particular, la vía de administración, la velocidad de administración, la fuerza del concentrado particular o solución farmacéutica empleada, la naturaleza de la enfermedad o condición a ser tratada, y el sexo, la edad, y el peso corporal del paciente. El tamaño de la dosis también puede depender de la existencia, la naturaleza y alcance de cualquiera de los efectos secundarios adversos que pueden acompañar la administración del concentrado o formulación farmacéutica.

Los concentrados orgánicos y semi-acuosos y sus respectivas soluciones farmacéuticas se pueden utilizar en combinación con otro(s) inmunosupresor(es), esteroide(s) (por ejemplo, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, hidrocortisona y similares) o agente antiinflamatorio no esteroideo. La administración de una combinación de agentes activos puede ser simultánea o consecutiva, ya sea con uno de los agentes activos que se administra primero. La dosificación de los agentes activos de un tratamiento de combinación puede depender de la eficacia y sitio de acción de cada agente activo, así como los efectos sinérgicos entre los agentes utilizados para la terapia de combinación.

La presente invención se describe con más detalle por referencia a los Ejemplos y Ejemplos Comparativos. En los ejemplos, el presente compuesto se refiere a clorhidrato del 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol.

Ejemplo 1

1.0 mg/mL del compuesto presente en 20/80 (p/v) de etanol/propilenglicol

- 5 Se disuelven 100 mg del presente compuesto en 20 g de etanol, seguido de la adición de propilenglicol q.s. a 100 mL.

Ejemplo 2

1.0 mg/mL del presente compuesto en 100% de propilenglicol

Se disuelven 100 mg del presente compuesto en 100 mL de propilenglicol.

10 **Ejemplo 3**

0.3 mg/mL del compuesto presente en 10/40 (p/p) de etanol / propilenglicol en agua

Se mezclan 10 g de etanol con 40 g de propilenglicol, seguido por la disolución de 0.3 mg del presente compuesto en la mezcla de etanol/propilenglicol. Posteriormente, se adiciona agua desionizada o agua para inyección (WFI) q.s. a 100 mL.

15 **Ejemplo Comparativo 1**

0.1 - 10 mg/mL del presente compuesto en agua

Se disuelven 0.1-10 mg del presente compuesto en 100 mL de agua desionizada.

Ejemplo Comparativo 2

0.2 mg/mL del presente compuesto en etanol al 5% en agua

- 20 Se disuelve 0.2 mg del presente compuesto en 5 g de etanol, seguido de la adición de agua desionizada q.s. a 100 mL.

Ejemplo Experimental

Estabilidad física

- 25 La claridad de la solución de los Ejemplos 1-3 y los Ejemplos Comparativos 1 y 2 se controla por Campana de inspección manual y microscopía. Las formulaciones se almacenan en cámaras a 25 °C y 5 °C. Los muestreos se realizaron momentos específicos a las dos semanas, uno, tres y seis meses. En el momento predeterminado, las muestras se sacaron y se examinaron para la claridad y la ausencia de cristales tal como se describe a continuación.

- 30 La claridad de las muestras de solución se comprueba principalmente por Campana de inspección de partículas manual (MW Technologies Inc.). Cada muestra (en un vial claro) se coloca contra el fondo negro con luz Tyndal. El vial se agita suavemente con un movimiento circular. Se observan fácilmente cristales subvisibles que se mueven y reflejan la luz.

El método microscópico se realiza para confirmar la forma y tamaño de los cristales. La solución se muestreó y se dejó caer en un portaobjetos de vidrio limpio y la presencia o ausencia de cristales se observa bajo el microscopio.

- 35 Utilizando la campana de inspección de partículas manual y los métodos microscópicos, se observan todas las muestras tomadas de las soluciones preparadas en los Ejemplos 1-3 por ser claras, sin cristales visibles. Las muestras tomadas de las soluciones preparadas en los Ejemplos Comparativos 1 y 2 son nebulosas y se encontró que contenían cristales.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de concentrado orgánico que comprende el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, a una concentración de 0.01-10 mg/mL en un solvente orgánico que comprende 0 a 78.9% (p/v) de etanol en propilenglicol.
- 5 2. La formulación de concentrado orgánico de la reivindicación 1, en donde el solvente orgánico comprende 0-30% (p/v) de etanol en propilenglicol.
3. La formulación de concentrado orgánico de la reivindicación 1, en donde el solvente orgánico comprende 20% (p/v) de etanol en propilenglicol.
- 10 4. La formulación de concentrado orgánico de la reivindicación 1, en donde el solvente orgánico comprende 100 partes en volumen de propilenglicol.
5. La formulación orgánica de concentrado orgánico de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto, o la sal del mismo está a una concentración de 0.1-5 mg/mL.
- 15 6. La formulación de concentrado orgánico de cualquier reivindicación precedente, que comprende el clorhidrato del 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol como la sal farmacéuticamente aceptable del 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol.
7. Una solución farmacéutica que comprende una formulación de concentrado orgánico farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes y un vehículo diluyente, en donde el vehículo diluyente comprende opcionalmente un agente de acidificación.
- 20 8. La solución farmacéutica de la Reivindicación 7, en donde el vehículo diluyente comprende, además, agua, una solución isotónica, un solubilizante, un inhibidor de cristal o combinaciones de los mismos.
9. La solución farmacéutica de la Reivindicación 8, en donde la formulación de concentrado comprende 0.1-5 mg/mL de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto en 0-30 partes en peso de etanol y 70-100 partes en peso de propilenglicol; y en donde el vehículo diluyente comprende una solución isotónica.
- 25 10. Un kit farmacéutico que comprende una formulación de concentrado de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo diluyente, en donde la formulación de concentrado y el vehículo diluyente están opcionalmente en recipientes separados.
11. Un método para preparar una formulación farmacéutica como se menciona en la reivindicación 8, que comprende la administración de:
 - 30 (a) preparar una solución de un compuesto 2-amino-1,3-propanodiol, o una sal de este farmacéuticamente aceptable en un solvente orgánico que comprende 0 a 78.9% (p/v) de etanol en propilenglicol; y
 - (b) diluir la solución preparada en (a) con un vehículo diluyente, en donde el compuesto 2-amino-1,3-propanodiol es el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol.
12. El método de la reivindicación 11, en donde el compuesto es el clorhidrato del 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol.
- 35 13. Una formulación farmacéutica de concentrado semi-acuoso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto 2-amino-1,3-propanodiol, en un solvente semi-acuoso que comprende 40 a 83% (p/v) de un componente orgánico en agua, en donde el componente orgánico contiene 10-90 partes en peso de etanol y 10-90 partes en peso de propilenglicol que tiene un combinado total de 100, en donde la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 2-amino-1,3-propanodiol es el clorhidrato del 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-propano-1,3-diol.
- 40 14. La formulación de concentrado semi-acuoso de la Reivindicación 13, en donde el solvente semi-acuoso comprende 50-70% (p/v) de un componente orgánico en agua, y en donde el componente orgánico contiene 10-30 partes en peso de etanol y 70-90 partes en peso de propilenglicol.
- 45 15. La formulación de concentrado semi-acuoso de la Reivindicación 13, en donde el componente orgánico contiene 20 partes en peso de etanol y 80 partes en peso de propilenglicol.

16. La formulación de concentrado semi-acuoso de una cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 15, en donde la sal del compuesto 2-amino-1,3- propanodiol está a una concentración de 0.01-5 mg/mL.
17. La formulación de concentrado semi-acuoso de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde la sal del compuesto 2-amino-1,3- propanodiol está a una concentración de 0.1-0.5 mg/mL.
- 5 18. Un kit farmacéutico que comprende una formulación de concentrado de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17 y un vehículo diluyente, en donde la formulación de concentrado y vehículo diluyente están opcionalmente en recipientes separados.