

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 465**

51 Int. Cl.:

A61K 31/575 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2011** E 14155614 (2)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017** EP 2735310

54 Título: **Formulaciones del ácido desoxicólico y sus sales**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2018

73 Titular/es:
KYTHERA BIOPHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
400 Interpace Parkway
Parsippany, NJ 07054, US

72 Inventor/es:
HODGE, ROBERT EMIL;
WEBSTER, JEFFREY DOUGLAS y
MORIARTY, ROBERT M.

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 655 465 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 del ácido desoxicólico y sus sales

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a un método de estabilización de formulaciones farmacéuticas acuosas que contienen concentraciones muy bajas de una sal del ácido desoxicólico ("DCA"), en donde la formulación se mantiene a un pH tal que la precipitación del DCA está sustancialmente inhibida. En una realización preferida, la composición farmacéutica se tampona para mantener un pH fisiológicamente aceptable tal que la composición es adecuada para inyectable.

Antecedentes de la invención

10 Bibliografía publicada recientemente informa que las soluciones acuosas de DCA tienen propiedades de eliminación de la grasa cuando se inyecta en los depósitos grasos *in vivo* (véase, los documentos de patente internacional WO 2005/117900 y WO 2005/112942, los documentos de patente de los Estados Unidos US2005/0261258; US2005/0267080; US2006/127468; y US2006/0154906). El DCA inyectado en el tejido graso degrada las células grasas vía un mecanismo citolítico para proporcionar los resultados estéticos deseados.

15 A pesar de los beneficios de las formulaciones acuosas de DCA, se ha encontrado que a bajas concentraciones de DCA (o sea, menores de aproximadamente 2% p/v;) en soluciones acuosas que opcionalmente contienen alcohol bencílico, forma un precipitado después del almacenaje durante un periodo de tiempo. Sorprendentemente, se ha encontrado que cuanto más baja la concentración de DCA, mayor es el ritmo de precipitación a pesar de cualquier cambio significativo en el pH de la solución. Esta precipitación a muy bajas concentraciones es un problema para la
20 comercialización ya que un precipitado está contraindicado para inyecciones subcutáneas de DCA.

En cada régimen de tratamiento, las pruebas clínicas actuales de formulaciones acuosas de DCA emplean múltiples inyecciones de pequeñas cantidades de la formulación acuosa en los diferentes lugares que definen el depósito de grasa que se va a tratar.

25 Como es evidente, las formulaciones acuosas de DCA usadas en tales tratamientos sufren de los problemas derivados de la precipitación del DCA. Es decir que una solución de DCA inicialmente transparente cuando se almacena por un periodo de tiempo, formará un precipitado a concentraciones comercialmente relevantes de DCA a pesar del hecho de que el pH de estas soluciones está entre aproximadamente 7,50 y aproximadamente 8,0 que están sustancialmente por encima del pKa del ácido desoxicólico. Rotunda et al (2009) *Dermatologic Surgery* 35(5), 792-803 describen los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de ácido desoxicólico inyectado
30 subcutáneamente frente a la combinación de fosfatidilcolina-desoxicolato para la reducción de la grasa submental.

Por tanto, hay una necesidad de estabilizar las soluciones acuosas de concentración baja de ácido desoxicólico o una sal del mismo frente a la precipitación durante un tiempo de almacenaje de al menos 2 meses.

Compendio de la invención

35 Sorprendentemente se ha encontrado que las soluciones acuosas de una sal del ácido desoxicólico a concentraciones de 0,4% p/v a 2% p/v pueden ser estabilizadas mediante el ajuste del pH de la solución a un valor de 8,1 a 8,5. El pH se mantiene preferiblemente dentro de este intervalo mediante el empleo de tampones.

40 Por consiguiente, esta invención se dirige a un método para estabilizar una solución acuosa de una sal de ácido desoxicólico frente a la precipitación durante el almacenamiento, que comprende formar una solución acuosa de una sal de ácido desoxicólico a un pH inicial superior al pKa de la sal de ácido desoxicólico y ajustar el pH de la solución acuosa para que esté en el intervalo de 8,1 a 8,5, en donde la solución acuosa comprende de 0,4% p/v a 2% p/v de sal de ácido desoxicólico y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 En otra realización, esta descripción se dirige a una formulación acuosa que consisten esencialmente de una sal de ácido desoxicólico a una concentración de desde aproximadamente 0,5% p/v a aproximadamente 1% p/v y opcionalmente una cantidad efectiva preservante de alcohol bencílico cuyas formulaciones están estabilizadas frente a la precipitación mediante el ajuste del pH de la solución transparente formada inicialmente a un pH de aproximadamente 8,1 a aproximadamente 8,5.

En otra realización, la descripción se dirige a una formulación acuosa que consiste esencialmente en:

Una solución estéril acuosa tamponada a un pH de aproximadamente 8,3;

aproximadamente 0,5% p/v o aproximadamente 1% p/v de una sal de ácido desoxicólico;

50 opcionalmente una cantidad eficaz de preservante del alcohol bencílico; y

aproximadamente 1% p/v de cloruro sódico,

en donde la composición es estable frente a la precipitación.

También se describe en este documento un método para estabilizar una composición acuosa de una sal del ácido desoxicólico frente a la precipitación durante el almacenamiento en donde la concentración de la sal del ácido desoxicólico es una cantidad eficaz para lisar las células de la grasa siempre que la cantidad de sal del ácido desoxicólico esté en el intervalo de aproximadamente 0,4% p/v a menos de 2% p/v, dicho método comprende:

5 formar una solución acuosa de una sal del ácido desoxicólico a un pH inicial por encima de su pKa;

ajustar el pH de la solución acuosa hasta un pH de aproximadamente 8,1 a aproximadamente 8,5; y

opcionalmente incluir suficiente cantidad de tampón para mantener el pH de aproximadamente 8,1 a aproximadamente 8,5.

10 También se describe en este documento un método para lisar una célula de grasa que comprende administrar a dicha célula una composición descrita aquí.

Breve descripción de los dibujos

15 Fig. 1 ilustra (aumento de 67 X) que una composición acuosa de agua y alcohol bencílico 0,9% p/v y ningún desoxicolato de sodio contiene solamente una traza de precipitado, que se presume que son partículas del tubo de biopreno.

Fig. 2 ilustra (aumento de 67 X) que una composición acuosa de agua, 0,5% p/v de desoxicolato sódico y 0,9% p/v de alcohol bencílico contiene cantidades significativas de precipitado que se presume son cristales de desoxicolato.

20 Fig. 3 ilustra (aumento de 67 X) que una composición acuosa de agua, 1 % p/v desoxicolato sódico y 0,9 % p/v alcohol bencílico contiene cantidades significativas de precipitado, aunque menos que la del 0,5% p/v de desoxicolato sódico. Como antes, el precipitado se presume que son cristales de desoxicolato.

Fig. 4 ilustra (aumento 67 X) que una composición acuosa de agua, 2% p/v de desoxicolato sódico y 0.9% p/v de alcohol bencílico contiene cantidades significativas de precipitado pero sustancialmente menos que las observadas en las figuras 2 y 3.

25 Descripción detallada de la invención

Como se usa en este documento, ciertos términos tienen los significados definidos a continuación.

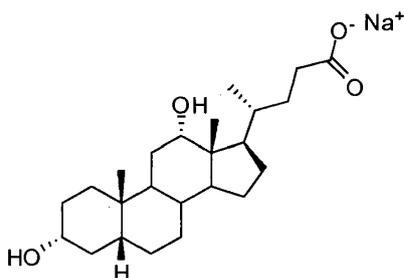
30 Todas las designaciones numéricas, por ejemplo, pH, temperatura, tiempo, concentración, y peso molecular, que incluye intervalos, son aproximaciones que varían (+) o (-) por incrementos de 0,1. Debe entenderse, aunque no siempre se establece explícitamente que todas las designaciones numéricas están precedidas del término "aproximadamente". El término "aproximadamente" también incluye el valor exacto de "X" además de incrementos menores de "X" tal como "X + 0,1" o "X - 0,1" También debe entenderse, aunque no siempre se establece, que los reactivos descritos en este documento son simplemente para ejemplarización y que los equivalentes de los mismos son conocidos en la técnica.

35 Como se usa en este documento, el término "que comprende" se pretende que signifique que las composiciones y métodos incluyen los elementos descritos pero que no excluye otros.

40 "Que consiste esencialmente en" cuando se usa para definir composiciones y métodos, significará que excluye cualquier ingrediente activo. Un "ingrediente activo" es una sustancia que intenta suministrar actividad farmacológica u otro efecto directo en la diagnosis, cura, mitigado, tratamiento, o prevención de la enfermedad o afectar la estructura o cualquier función del cuerpo humano. Así, por ejemplo, una composición que consiste esencialmente en los elemento como se definen en este documento no excluirían las trazas de contaminantes de los métodos de aislamiento y purificación y los vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como solución salina tamponada de fosfato, preservantes y semejantes pero excluiría enzimas tal como fosfatasas, y proteínas. Ejemplos no limitativos de dichas proteínas son la heparina, albúmina y similares.

45 "Que consiste en" significará excluyendo más que elementos de traza de otros ingredientes y etapas del método sustanciales para administrar las composiciones de esta descripción. Las realizaciones definidas en cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de esta invención.

50 Como se usa en este documento, el término "sal del ácido desoxicólico" o "una sal del mismo" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de (4R)-4-((3R,5R,10S,12S,13R,17R)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanoato que tiene un metal alcalino o un ión de amonio como catión. Se prefieren las sales de metal alcalino, siendo las sales sódicas las más preferidas.



El desoxicolato sódico o (4R)-4-((3R,5R,10S,12S,13R,17R)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanoato de sodio puede prepararse según los métodos descritos en el documento de patente PCT/US2010/061150 titulado "Methods for the Purification of Deoxycholic Acid," presentado en Diciembre 17, 2010.

Como se usa en este documento, el término "formulación farmacéutica acuosa" se refiere a una composición de un ácido desoxicólico o una sal del mismo en agua adecuada para su administración a un paciente preferiblemente por medio de una inyección subcutánea con una jeringa.

Como se usa en este documento, el término "tampón" se refiere a una solución acuosa que comprende una mezcla de un ácido débil y su base conjugada o una base débil y su ácido conjugado. Un tampón tiene la propiedad de que el pH de la solución cambia muy poco cuando se le añade una pequeña cantidad de ácido o base. Las soluciones tampones se usan como una forma de mantener el pH a un valor casi constante en una amplia variedad de aplicaciones químicas. Ejemplos de tampones adecuados incluyen los tampones de fosfato y los mencionados en la bibliografía (véase, por ejemplo, Troy, D.B., editor (2005) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins).

Como se usa en este documento, el término "base" se refiere a varios compuestos, moléculas o iones, normalmente solubles en agua, que en solución tienen un pH mayor de 7. Tales compuestos, moléculas o iones son capaces de captar un protón de un ácido o son capaces de ceder un par de electrones no compartidos a un ácido. Ejemplos de bases adecuadas incluyen carbonatos y bicarbonatos metálicos, por ejemplo carbonato sódico, carbonato cálcico, carbonato magnésico, carbonato de zinc, bicarbonato sódico y similares; e hidróxidos metálicos, por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico, y similares, tales como los conocidos en la bibliografía (véase, por ejemplo, Troy, D.B., editor (2005) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins).

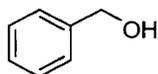
Como se usa en este documento, el término "carbonatos metálicos" se refiere a las sales metálicas de CO_3^{2-} . Por ejemplo, carbonato sódico, carbonato cálcico, carbonato magnésico, carbonato de zinc, y similares.

Como se usa en este documento, el término "bicarbonatos metálicos" se refiere a las sales metálicas de HCO_3^- . Por ejemplo, bicarbonato sódico, y similares.

Como se usa en este documento, el término "hidróxidos metálicos" se refiere a la sal metálica de OH^- . Por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, y similares.

Como se usa en este documento, el término "agua estéril" o "agua para inyección" se refiere a una preparación estéril, no pirogénica de agua para inyectables que no contiene ningún agente antimicrobiano bacteriostático o tampón añadido. En general, la concentración osmolar de los aditivos es en total al menos 112 mOsm/litro (dos quintos de la osmolaridad normal del fluido extracelular -280 mOsm/litro).

Como se usa en este documento, el término "alcohol bencílico" se refiere al compuesto



Como se usa en este documento, el término "precipitación" se refiere a la formación de un sólido en una solución y se diferencia fácilmente de la formación de un gel.

Como se usa en este documento, el término "solución" se refiere a una mezcla sustancialmente homogénea que comprende dos o más sustancias disueltas en un disolvente.

Como se usa en este documento, el término "sustancialmente inhibe la precipitación" e "inhibe la precipitación" significa inhibir la mayor parte de o toda la precipitación visible de manera que se mantenga la homogeneidad durante un periodo de tiempo en el intervalo de al menos 1 mes a al menos 1 año.

Como se usa en este documento, el término "desviación estándar relativa para la homogeneidad" o "HE" se refiere al valor obtenido dividiendo la desviación estándar relativa de la homogeneidad por el valor absoluto de la media. Un HE menor de 10 indica una homogeneidad muy buena.

Formulaciones

5 El conocimiento de la estabilidad química y física de una composición de fármaco en el medio deseado para su administración es valioso. A largo plazo, la estabilidad de la composición dictará el tiempo de almacenamiento del producto comercial. Es preferible que el ingrediente activo en una composición farmacéutica esté en la concentración requerida cuando se administra a un paciente.

10 En la descripción a continuación, se habla de desoxicolato sódico sólo con fines ilustrativos y se entiende que otras sales del ácido desoxicólico farmacéuticamente aceptables pueden usarse de forma intercambiable con la sal sódica.

15 Métodos clínicos actuales para la administración del desoxicolato sódico a un paciente para disolver la grasa incluyen la administración por medio de inyecciones subcutáneas de una solución acuosa de la sal del ácido desoxicólico de una concentración baja (es decir, < 2% p/v) donde la cantidad de la sal del ácido desoxicólico es suficiente para lisar las células grasas (aproximadamente 0,4% p/v y mayor). A tales concentraciones, se ha mostrado que la concentración baja es beneficiosa para la eliminación eficaz y segura de los depósitos de grasa en el cuerpo. Sin embargo, se ha observado que se forma un precipitado a dichas concentraciones relativamente bajas de desoxicolato sódico en un medio acuoso. Esta precipitación causa un tiempo de almacenamiento limitado para las soluciones acuosas del desoxicolato sódico, incluso a temperaturas frías (3-5° C). En una realización, la sal sódica puede reemplazarse con otra sal de metal alcalino.

20 Esta inestabilidad de las soluciones acuosas del desoxicolato sódico puede solventarse mediante la preparación de una solución acuosa del desoxicolato sódico a una concentración de aproximadamente 5% a aproximadamente 16% p/v, y haciendo que el médico diluya la composición farmacéutica de la solución de desoxicolato sódico justo antes de su uso. Mientras que este método de dilución es eficaz en proporcionar tanto la estabilidad del almacenamiento como la dosificación eficaz del paciente, no es ideal como método de uso rutinario especialmente si se requiere una solución estéril inyectable de no más de aproximadamente 2 ml. Además, los planes clínicos actuales incluyen hasta 50 inyecciones por sesión de tratamiento.

25 Se ha encontrado que formulaciones acuosas de desoxicolato sódico a concentraciones en el intervalo de aproximadamente 0,4% p/v a menos de aproximadamente 2% p/v se pueden estabilizar ajustando el pH de la solución. Esta descripción se dirige a una formulación acuosa que consiste esencialmente en una sal de ácido desoxicólico a una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,4% p/v a menos de aproximadamente 2% p/v y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como una cantidad eficaz preservante de alcohol bencílico y/o un tampón ajustador del pH, en donde dicha formulación se mantiene a un pH de aproximadamente 8,1 a aproximadamente 8,5.

30 En otra realización, la formulación acuosa se liofiliza para proporcionar una composición estable que está lista para ser reconstituida con la adición de la cantidad apropiada de agua. En esta realización, esta descripción comprende composiciones liofilizadas como se describió anteriormente que opcionalmente contienen además una ayuda para la liofilización.

35 En una realización, la formulación acuosa contiene aproximadamente 0,5% p/v de una sal del ácido desoxicólico. En otra realización, la formulación acuosa contiene aproximadamente 1% p/v de una sal del ácido desoxicólico.

40 En una realización adicional, el agua empleada en la formulación acuosa es agua estéril. En todavía una realización adicional, la cantidad eficaz preservante de alcohol bencílico es aproximadamente 0,9% p/v de alcohol bencílico y el pH de la formulación es aproximadamente 8,3. En una realización, dicha sal es una sal de un metal alcalino. En otra realización, dicha sal es una sal sódica.

45 En una realización, las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento son adecuadas para inyección en un ser humano. El método de inyección puede ser cualquier tipo de inyección, tal como inyección subcutánea, así como otras formas de inyección.

50 En un aspecto preferido de esta descripción, la precipitación de la sal de ácido desoxicólico en la formulación acuosa se inhibe durante un periodo de al menos aproximadamente seis meses. En otro aspecto, la precipitación se inhibe durante un periodo de al menos aproximadamente un año. En todavía otro aspecto, la precipitación se inhibe durante un periodo de al menos aproximadamente dos años.

55 Se contempla que cuando se almacena a varias temperaturas, por ejemplo a temperatura ambiente o temperaturas frías, la formulación puede tener una vida de almacenamiento mayor. En ciertas realizaciones, la composición se almacena a una temperatura de aproximadamente 17° C a aproximadamente 27° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la formulación se aumenta a una temperatura de aproximadamente 25° C a aproximadamente 37° C.

En otras realizaciones, la formulación se almacena a una temperatura de aproximadamente 2° C a aproximadamente 8° C.

5 En una realización, el pH de la composición es aproximadamente 8,1, o alternativamente, aproximadamente 8,2, o alternativamente, aproximadamente 8,3, o alternativamente, aproximadamente 8,4, o alternativamente, aproximadamente 8,5. En una realización preferida, el pH de la formulación es aproximadamente 8,3.

10 En una realización, el pH se establece con el uso de una base. Se contempla que cualquier base puede usarse para aumentar el pH de la composición siempre que no reaccione con el desoxicolato sódico y no cause daño al paciente. En algunas realizaciones, la base se selecciona del grupo que consiste en carbonatos metálicos, bicarbonatos metálicos, hidróxidos metálicos, o una mezcla de los mismos. Ejemplos de bases incluyen, pero no están limitados a, una base seleccionada del grupo que consiste en carbonato sódico, carbonato cálcico, carbonato magnésico, carbonato de zinc, bicarbonato sódico, hidróxido sódico e hidróxido potásico o una mezcla de los mismos. En una realización, la base es el hidróxido sódico.

15 En ciertos casos, el pH de la composición puede mantenerse en el pH deseado durante el almacenamiento con el uso de un tampón. Se conocen varios tampones en la técnica y se contempla que cualquier tampón que tenga capacidad tamponante en el pH deseado puede usarse en las formulaciones descritas en este documento. En una realización, el tampón es un tampón de fosfato. La cantidad de fosfato en la composición puede determinarse para proporcionar el pH y la concentración de sal deseados. En una realización, la composición comprende aproximadamente 10 mM de tampón de fosfato. En una realización preferida, la composición comprende aproximadamente 10 mM de tampón de fosfato sódico dibásico.

20 En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un excipiente como ayuda para conseguir una composición con las propiedades deseadas, tal como mayor solubilidad, conservación o para proporcionar una solución isotónica. Tales excipientes son conocidos en la técnica. En una realización, la composición comprende aproximadamente 1% p/v de cloruro sódico. En otra realización, la composición comprende aproximadamente 0.9% p/v de alcohol bencílico. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 0,9% p/v de alcohol bencílico y aproximadamente 1% p/v de cloruro sódico.

En algunas realizaciones, el pH de la composición se establece usando una base y se mantiene opcionalmente usando un tampón.

En una realización preferida, esta descripción proporciona una composición estabilizada que comprende:

- 30 un tampón de fosfato con un pH de aproximadamente 8,3;
- aproximadamente 0,5% p/v o aproximadamente 1% p/v de desoxicolato sódico;
- una cantidad eficaz preservante de alcohol bencílico; y
- aproximadamente 1% p/v de cloruro sódico,

en donde la composición se estabiliza frente a la precipitación.

En una realización adicional, el tampón de fosfato es tampón de fosfato sódico dibásico 10 mM.

35 En una realización, la cantidad eficaz preservante de alcohol bencílico es aproximadamente 0,9% p/v.

40 Las formulaciones descritas en este documento comprenden de aproximadamente 0,4% p/v a menos de aproximadamente 2% p/v de una sal del ácido desoxicólico en agua mantenida a un pH suficiente para inhibir sustancialmente la precipitación de la sal del ácido desoxicólico. La cantidad de precipitación u homogeneidad de la composición se puede medir usando varios métodos. Por ejemplo, se puede medir cuantitativamente usando la dispersión de la luz iluminando la composición con un espectrofotómetro. O alternativamente, la homogeneidad puede medirse cualitativamente observando la claridad visual de la solución con los ojos. En algunas realizaciones, la composición tiene una desviación estándar relativa de la homogeneidad de menos de aproximadamente 5%. Alternativamente, la composición tiene una desviación estándar relativa de la homogeneidad de menos de aproximadamente 4%, o alternativamente, aproximadamente 3%, o alternativamente, aproximadamente 2%, o alternativamente, aproximadamente 1%.

En otra realización, esta descripción se dirige a una composición que consiste esencialmente en:

- 50 una solución estéril acuosa tamponada a un pH de aproximadamente 8,3;
- aproximadamente 0,5% p/v o 1% p/v de desoxicolato sódico;
- aproximadamente 0,9% p/v de alcohol bencílico; y
- aproximadamente 1% p/v de cloruro sódico,

en donde la composición es estable frente a la precipitación.

En otra realización, esta descripción se dirige a una composición que consiste en:

- una solución acuosa tamponada a un pH de aproximadamente 8,3;
- aproximadamente 0,5% p/v o aproximadamente 1% p/v de desoxicolato sódico;
- 5 aproximadamente 0,9% p/v de alcohol bencílico; y
- aproximadamente 1% p/v de cloruro sódico,

en donde la composición es estable frente a la precipitación.

10 En algunas realizaciones, las soluciones en este documento no incluyen lípidos, fosfolípidos, o fosfatidilcolina. En algunas realizaciones, las soluciones en este documento incluyen hasta 5% p/p, p/v, o v/v de lípidos, específicamente fosfolípidos, o más específicamente fosfatidilcolina. Preferiblemente, la cantidad de lípidos usada es menor que la del desoxicolato sódico u otra sal del ácido desoxicólico.

15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa de la descripción puede además comprender un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en: agentes antimicrobianos, vasoconstrictores, agentes antitrombóticos, agentes de anticoagulación, suds-antidepresivos, agentes antiinflamatorios, analgésicos, agentes de dispersión, agentes antidispersión, mejoradores de la penetración, esteroides, tranquilizantes, relajantes musculares, y agentes antidiarrea. En algunas realizaciones, la solución está en un recipiente que contiene hasta 500 ml de solución. Dicho recipiente puede ser una jeringa o un recipiente descargable en una jeringa.

20 En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden además una molécula que se sabe mata a la grasa por un mecanismo ortogonal. Dichas moléculas incluyen los antagonistas del neuropéptido Y (NPY) incluyendo, pero no limitado a, antagonistas del receptor NPY, tales como BIBP-3226 (Amgen), BIBO-3304 (Boehringer Ingleheim), BMS-192548 y AR-H040922 (Bristol-Myers Squibb), LY-357897 (Eli Lilly), 1229U91 y GW438014S (GlaxoSmithKline), JNJ-5207787 (Johnson & Johnson), Lu-AA-44608 (Lundbeck), MK-0557 (Merck NPY), NGD-95-1 (Neurgogen), NLX-E201 (Neurologix), CGP-71683 (Novartis), PD-160170 (Pfizer), SR-120819A, BIIE0246, y S.A.0204 (Sanofi Aventis), S-2367 (Shiongli), dihidropiridina y derivados de la dihidropiridina que son antagonistas del receptor NPY, compuestos bicíclicos que son antagonistas del receptor NPY, antagonistas del receptor NPY de carbazol, y compuestos tricíclicos que son antagonistas del receptor NPY (véase, por ejemplo, el documento de patente internacional WO 2006/133160 y el documento de patente de Estados Unidos U.S. 6.313.128). También se contemplan péptidos proapoptóticos selectivos para la grasa tal como el péptido CKGGRAKDC que se dirige a la vasculatura de la grasa blanca (véase, Kolonin M.G. et al., Nat. Med., 2004, 10(6): 625-32).

30 Otro aspecto de la descripción se refiere a la mezcla de ácidos biliares adipo-ablativos, tales como, el ácido desoxicólico (DCA) con agentes que matan las células grasas. En un aspecto, esta descripción contempla un medio para mejorar los efectos estéticos de las inyecciones de desoxicolato mezclando en el inyectable de desoxicolato una molécula que se sabe mata a la grasa por un mecanismo ortogonal. Ejemplos de dichas moléculas candidatas incluyen, pero no están limitadas a, antagonistas del neuropéptido Y (NPY) y péptidos proapoptóticos selectivos para la grasa. Puesto que la muerte de la grasa pueda ser requerida para mediar los efectos deseados, los efectos de un agente con la habilidad de matar la grasa se pueden mejorar por medio de la adición de una molécula de efectos mortíferos de grasa potentes. Adicionalmente, las moléculas que requieren acceso a la vasculatura para matar (tal como ciertos péptidos proapoptóticos que se unen a las proteínas expresadas en el lado luminal de los capilares) pueden ganar acceso a estas proteínas ya que el desoxicolato puede causar filtraciones vasculares. De esta manera, tales agentes pueden ser sinérgicos con el desoxicolato creando potencialmente un medio más potente de mediar el contorno del cuerpo en menos sesiones terapéuticas.

45 Ejemplos de antagonistas de NPY incluyen, pero no están limitados a, antagonistas del receptor NPY, tales como BIBP-3226 (Amgen), BIBO-3304 (Boehringer Ingleheim), BMS-192548 y AR-H040922 (Bristol-Myers Squibb), LY-357897 (Eli Lilly), 1229U91 y GW438014S (GlaxoSmithKline), JNJ-5207787 (Johnson & Johnson), Lu-AA-44608 (Lundbeck), MK-0557 (Merck NPY), NGD-95-1 (Neurgogen), NLX-E201 (Neurologix), CGP-71683 (Novartis), PD-160170 (Pfizer), SR-120819A, BIIE0246, y S.A.0204 (Sanofi Aventis), S-2367 (Shiongli), dihidropiridina y derivados de la dihidropiridina que son antagonistas del receptor NPY, compuestos bicíclicos que son antagonistas del receptor NPY, antagonistas del receptor NPY de carbazol, y compuestos tricíclicos que son antagonistas del receptor NPY. Véase, por ejemplo, el documento de patente internacional WO 2006/133160 y el documento de patente de Estados Unidos U. S. 6.313.128.

50 Péptidos proapoptóticos selectivos para la grasa ejemplarizantes incluyen, pero no están limitados a, el péptido CKGGRAKDC que se dirige a la vasculatura de la grasa blanca. Véase, Kolonin M.G. et al., Nat. Med. June 10(6):625-32 (2004).

55 Desoxicolato de sodio o (4R)-4-((3R,5R,10S,12S,13R,17R)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta [a]fenantren-17-il)pentanoato de sodio puede prepararse según los métodos descritos en el documento de patente

PCT/US2010/061150 titulado "Methods for the Purification of Deoxycholic Acid," presentado en Diciembre 17, 2010. Otras sales del ácido desoxicólico pueden prepararse de forma similar por el experto en la técnica.

Métodos

5 Los métodos de la invención se refieren a estabilizar una formulación acuosa de una sal del ácido desoxicólico frente a la precipitación durante su almacenamiento..

10 En un aspecto de esta invención, los métodos descritos en este documento estabilizan sustancialmente la formulación de la sal del ácido desoxicólico frente a la precipitación durante un periodo de tiempo preferiblemente de al menos aproximadamente seis meses. En otro aspecto, los métodos estabilizan la formulación de la sal del ácido desoxicólico frente a la precipitación durante un periodo de al menos aproximadamente un año. En todavía otro aspecto, los métodos estabilizan la formulación de la sal del ácido desoxicólico frente a la precipitación durante un periodo de al menos aproximadamente dos años.

15 Se ha descubierto que el pH de la solución puede inhibir la precipitación del ácido desoxicólico o una sal del mismo a concentraciones de aproximadamente 0,4% p/v a menos de aproximadamente 2% p/v en agua permitiendo que el ácido desoxicólico o una sal del mismo, se mantengan en solución. En una realización, el pH se establece con el uso de una base. Se contempla que cualquier base puede usarse para aumentar el pH de la composición siempre que no reaccione con el ácido desoxicólico o una sal del mismo. En algunas realizaciones, la base se selecciona del grupo que consiste en carbonatos metálicos, bicarbonatos metálicos, e hidróxidos metálicos, o una mezcla de los mismos. Ejemplos de bases incluyen, pero no están limitados a, una base seleccionada del grupo que consiste en carbonato sódico, carbonato cálcico, carbonato magnésico, carbonato de zinc, bicarbonato sódico, hidróxido sódico
20 e hidróxido potásico o una mezcla de los mismos. En una realización, la base es el hidróxido sódico.

En una realización, el pH de la composición es aproximadamente 8,1, o alternativamente, aproximadamente 8,2, o alternativamente, aproximadamente 8,3, o alternativamente, aproximadamente 8,4, o alternativamente, aproximadamente 8,5. En una realización preferida, el pH de la solución acuosa es aproximadamente 8,3.

25 En ciertos casos, el pH de la composición puede necesitar el uso de un tampón para su mantenimiento. Se conocen varios tampones en la técnica y se contempla que cualquier tampón que tenga capacidad tamponante en el pH deseado puede usarse en las formulaciones descritas en este documento. En una realización, el tampón es un tampón de fosfato. La cantidad de fosfato requerida para proporcionar un pH y concentración de la sal deseados puede calcularse usando métodos bien conocidos en la técnica. En una realización, la composición comprende aproximadamente 10 mM de tampón de fosfato. En otra realización, el tampón de fosfato es tampón de fosfato
30 sódico dibásico 10 mM.

En ciertos casos, el pH se establece usando una base y se mantiene opcionalmente usando un tampón.

35 En una realización, los métodos descritos en este documento proporcionan formulaciones que son adecuadas para inyección en un ser humano. El método de inyección puede ser cualquier tipo de inyección, tal como inyección subcutánea, así como otras formas de inyección. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la solución acuosa comprende agua estéril o agua para inyección (WFI).

40 En un aspecto, puede ser que se usen uno o más excipientes para mantener la solubilidad, o aumentar la preservación de la sal del ácido desoxicólico presente en la formulación. En una realización, el método comprende añadir aproximadamente 1% p/v de alcohol bencílico. En algunas realizaciones, la formulación también comprende al menos un excipiente para ayudar a conseguir una solución isotónica. Tales excipientes son conocidos en la técnica. En una realización, el método comprende añadir aproximadamente 1% p/v de cloruro sódico. En algunas realizaciones, el método comprende añadir aproximadamente 1% p/v de alcohol benzílico y 1% p/v de cloruro sódico. En algunas realizaciones, el método comprende añadir ambos, aproximadamente 0,9% p/v de alcohol bencílico y 0,9% p/v de cloruro sódico. Usando los métodos revelados en este documento, una solución acuosa que
45 comprende menos de aproximadamente 2% p/v de la sal del ácido desoxicólico se mantiene a un pH suficiente para inhibir sustancialmente la precipitación de la sal del ácido desoxicólico. La cantidad de precipitación u homogeneidad de la composición se puede medir usando varios métodos. Por ejemplo, se puede medir cuantitativamente usando la dispersión de la luz por medio de la iluminación con un espectrofotómetro. O alternativamente, la homogeneidad puede medirse cualitativamente simplemente observando la claridad visual de la solución con los ojos. En algunas realizaciones, el método proporciona una composición farmacéutica que tiene una desviación estándar relativa para la homogeneidad de menos de aproximadamente 5%. Alternativamente, una desviación estándar relativa de la homogeneidad de menos de aproximadamente 4%, o alternativamente, aproximadamente 3%, o alternativamente, aproximadamente 2%, o alternativamente, aproximadamente 1%.

50 La temperatura de almacenamiento puede ayudar a mantener la solubilidad de la sal del ácido desoxicólico en la formulación. En ciertas realizaciones, la temperatura de almacenamiento es de aproximadamente 17° C a aproximadamente 27° C. En algunas realizaciones, la temperatura de almacenamiento es aproximadamente 25° C a aproximadamente 37° C. En otras realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 2° C a aproximadamente 8° C.

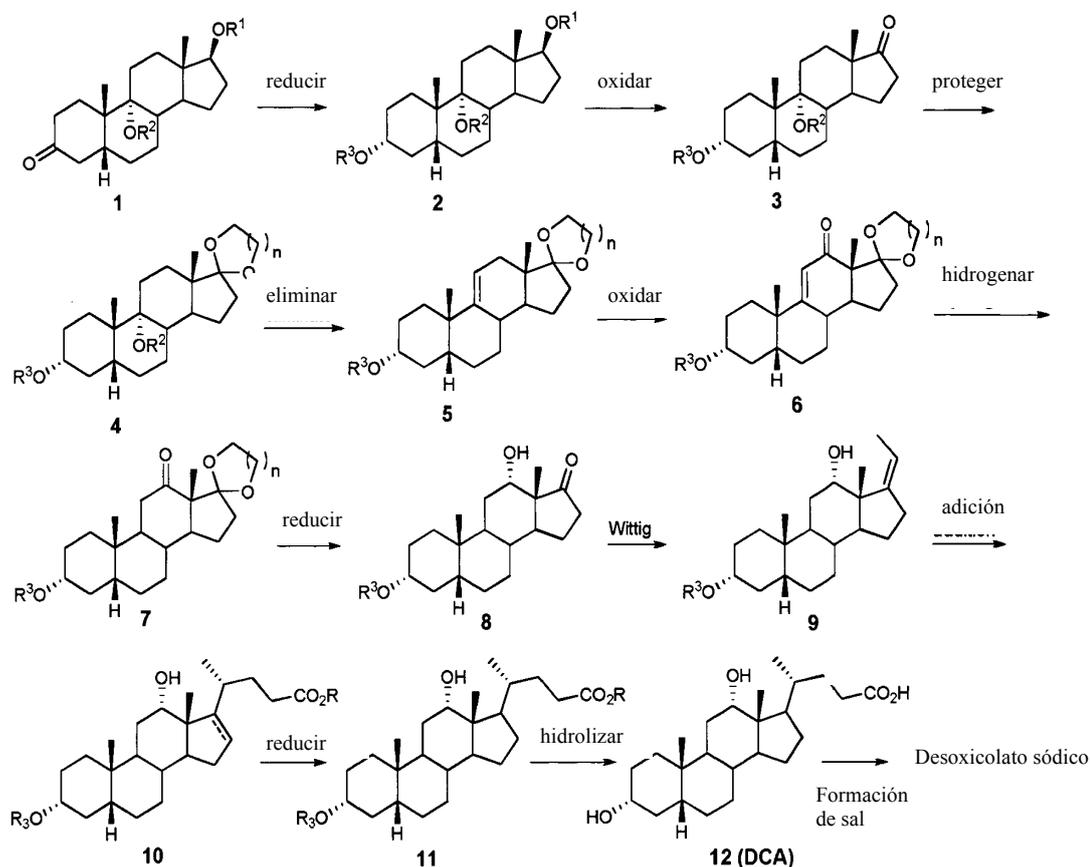
Se contempla que la concentración de la sal del ácido desoxicólico en la formulación es aproximadamente 0,5% p/v, o alternativamente aproximadamente 0,7% p/v, o alternativamente aproximadamente 1% p/v, o alternativamente aproximadamente 1,2% p/v, o alternativamente aproximadamente 1,4% p/v, o alternativamente menos de 2% p/v. En una realización preferida, la sal del ácido desoxicólico es el desoxicolato sódico. En otra realización preferida, la composición comprende 0,5% p/v de desoxicolato sódico. En otra realización preferida, la composición comprende 1% p/v de desoxicolato sódico.

5 En una realización, la formulación acuosa se divide en un conjunto de soluciones individuales que se administran por separado a las células grasas. Por ejemplo, la formulación acuosa se divide en 5, 10, 15, 20, 25 o 30 soluciones separadas y, en algunos casos, hasta 50 soluciones separadas.

10 En una realización preferida, la sal del ácido desoxicólico es el desoxicolato sódico. Como los métodos de esta invención incluyen inyecciones subcutáneas, se proporciona también una jeringa que comprende una cámara, un émbolo y una aguja de inyección en donde la cámara comprende una formulación de esta descripción. Preferiblemente, la cámara es capaz de contener al menos 2 ml y preferiblemente no más de 4 ml de la formulación.

15 En otra realización, esta descripción proporciona una síntesis de DCA a partir de 9- α ,17- β -dihidroxi-5- α -androstano-3-ona comercialmente protegida como se muestra en el esquema 1 a continuación.

Esquema 1: Síntesis de DCA



Los grupos hidroxilo 9- α ,17- β de 9- α ,17- β -dihidroxi-5- α -androstano-3-ona comercialmente disponible están protegidos diferencialmente con grupos protectores de hidroxilo que pueden eliminarse bajo condiciones donde uno de los grupos hidroxilo se regenera mientras que el otro grupo hidroxilo permanece protegido. Tal protección diferencial se conoce como protección ortogonal y emplea reactivos conocidos y condiciones de reacción conocidas. En un ejemplo, un grupo hidroxilo se protege con un grupo acetilo, mientras que el otro grupo hidroxilo se protege como un grupo bencilo. Cada grupo puede ser selectivamente eliminado en condiciones de reacción que retiene el otro grupo protector de hidroxilo intacto.

20 Se contempla que el relativamente estéricamente protegido grupo 9- α -hidroxilo puede no necesitar ser protegido ya que las reacciones contempladas antes de la eliminación de este grupo probablemente estén inhibidas en esta posición debido al impedimento estérico. De cualquier manera, la protección de este grupo hidroxilo adecuadamente asegura que el grupo permanece intacto hasta que se desea la eliminación del grupo hidroxilo vía deshidratación.

El grupo 3-ona del ortogonalmente protegido 9- α ,17- β -dihidroxi-5- α -androstan-3-ona, compuesto 1, se reduce con agentes de reducción convencionales tales como borohidruro sódico para proporcionar el derivado 3- α -hidroxi que es entonces protegido con todavía otro grupo protector ortogonal para proporcionar el compuesto 2.

5 El grupo protector de hidroxilo en la posición 17 del compuesto 2 es después selectivamente eliminado y el grupo hidroxilo así regenerado es después oxidado con un agente de oxidación adecuado tal como CrO_3 para proporcionar el derivado 17-ceto, compuesto 3. El grupo 17 ceto en el compuesto 3 es protegido como un acetal en condiciones de acetalización estándar tal como la reacción con 1,2-dihidroxietano o 1,3-dihidroxipropano para dar el compuesto 4 (que ilustra la formación de un acetal con el 1,2-dihidroxietano para propósitos ilustrativos únicamente).

10 La desprotección del 9- α -hidroxilo como sea necesario seguido de la deshidratación de ese grupo hidroxilo en condiciones tal como eliminación catalizada por ácido proporciona el 9,10-derivado insaturado, compuesto 5. La generación del grupo 12-ceto se lleva a cabo por oxidación alílica del compuesto 5 con agentes de oxidación tal como el ácido crómico o TBHP (terc-butil hidroperóxido) y NaOCl para proporcionar el compuesto 6. Véase por ejemplo el documento de solicitud de patente de los Estados Unidos N°. de serie 61/348.686. Alternativamente, la oxidación alílica se lleva a cabo utilizando aproximadamente de 2 a 5 equivalentes de TBHP y aproximadamente de 15 0,3 a 0,5 equivalentes de CuI como un catalizador. La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como acetonitrilo a 40° C durante aproximadamente de 40-55 horas. La adición despacio de porciones de TBHP origina una oxidación más eficiente. El producto formado contiene una mezcla del compuesto 6 y el correspondiente alcohol alílico. La mezcla del producto se oxida después con PCC para dar el compuesto 6.

20 La hidrogenación del compuesto 6 en condiciones estándar tal como 10% Pd/C y H_2 proporciona el compuesto 7. La reducción del grupo 12-ceto en el compuesto 7 con reactivos tal como $\text{LiAl(OBu}^t)_3\text{H}$ proporciona el derivado 12-hidroxi, compuesto 8. La formación de olefina del compuesto 8 en condiciones estándar de Wittig tal como usando bromuro de etiltrifenilfosfonio en presencia de una base tal como terc-butóxido potásico proporciona el compuesto 9. La adición de un acrilato de alquilo tal como metilacrilato en presencia de un ácido de Lewis proporciona el compuesto 10, en donde R es un grupo alquilo tal como metilo. La reducción del doble enlace en el compuesto 10 de nuevo procede en condiciones estándar de hidrogenación tal como Pd/C y H_2 para proporcionar el compuesto 11. 25 La desprotección del 3- OR_3 seguido por hidrólisis con una base tal como LiOH proporciona DCA, compuesto 12.

30 El compuesto 12 (DCA bruto) fue después purificado por lavado con metanol y recristalizado de etanol. El compuesto se diluyó con 2 moles % de MeOH en CH_2Cl_2 (25 vol) y se calentó a 35-37° C durante 1 hora. La papilla se dejó enfriar a 28-30° C y se filtró. La torta del filtro se lavó con CH_2Cl_2 (5 vol) y se secó al vacío a 40° C para dar DCA.

DCA se disolvió en 10% de agua desionizada/ EtOH (12 vol), se filtró por celita y se lavó con 10% de agua desionizada/ EtOH (3 vol). El filtrado de 15 volúmenes resultante se añadió a agua desionizada (30 vol) y se obtuvo una papilla blanca fina. La papilla se guardó 24 horas, se filtró, se lavó con agua desionizada (20 vol) y se secó al vacío a 40° C para dar DCA.

35 La conversión de DCA a una sal farmacéuticamente aceptable tal como desoxicolato sódico procede vía condiciones convencionales. Alternativamente la conversión de una sal farmacéuticamente aceptable de DCA tal como desoxicolato sódico a DCA también procede por vías convencionales.

En otra realización, esta descripción proporciona una formulación estabilizada que comprende:

40 una solución acuosa tamponada que tiene un pH de aproximadamente 8,1 a aproximadamente 8,5 y además

comprende aproximadamente 0,5% de desoxicolato sódico y aproximadamente 0,9% de alcohol bencílico,

en donde la formulación está estabilizada contra la precipitación, y el desoxicolato sódico se prepara según el esquema 1.

En otra realización, esta descripción proporciona una formulación estabilizada que comprende:

45 una solución acuosa tamponada que tiene un pH de aproximadamente 8,1 a aproximadamente 8,5 y además

comprende aproximadamente 1% de desoxicolato sódico y aproximadamente 0,9% de alcohol bencílico,

en donde la formulación está estabilizada contra la precipitación, y el desoxicolato sódico se prepara según el esquema 1.

50 Ejemplos

En los ejemplos y en otras partes del documento, las abreviaturas tienen el significado siguiente:

mg = miligramo

mL = mililitro

mm = milímetro

mM= milimolar

t = tiempo

5 UV = Ultravioleta

v/v = volumen/volumen

p/v = peso/volumen (g/ml)

p/p = peso/peso

WFI = agua para inyectable

10 mOsm = miliosmol

La invención se comprende además por referencia a los ejemplos siguientes, que se intentan sean puramente ejemplarizantes de la invención.

Ejemplo 1

Precipitación dependiente de la concentración de una solución de desoxicolato sódico

15 Soluciones de desoxicolato sódico a diferentes concentraciones fueron evaluadas en cuanto a formación del precipitado después de 1 semana de almacenamiento. Los resultados se muestran en las Figs. 1-4, y demuestran que a aproximadamente 0,5% y a aproximadamente 1% (p/v) de concentración de desoxicolato de sodio en una solución acuosa que contiene solamente agua y 0,9 % p/v de alcohol bencílico, se forma una cantidad significativa de precipitado tal que inhibiría el uso de la solución como una composición para inyecciones subcutáneas. Por
20 inspección visual de las Figuras 1-4, la cantidad de precipitación puede ser evaluada como se tabula a continuación.

Tabla 1

% de desoxicolato sódico p/v	Evaluación de la precipitación	Comentario
0	1	Precipitación sustancialmente invisible para el ojo humano
0,5	10	Cantidades significativas de precipitado visibles para el ojo humano
1,0	7	Cantidades significativas de precipitado visibles para el ojo humano pero menos que para 0,5% p/v
2,0	2	Precipitación visible para el ojo humano pero presente en cantidades sustancialmente menores comparado con las soluciones anteriores del 0,5 y 1%

El marcaje de la precipitación estima que "0" se refiere a una solución transparente y "10" se refiere a una mezcla que muestra una precipitación sustancial fácilmente visible al ojo humano.

25 Tal observación demuestra que en los intervalos de concentración probados, el fenómeno de la precipitación fue sustancialmente afectado por la concentración del desoxicolato. Para comprobar el efecto del pH sobre la precipitación, se midió el pH de las soluciones, como se indica en la tabla 2, que demuestra que el pH de las soluciones fue sustancialmente el mismo, especialmente para soluciones del 1% y el 2%. La solubilidad acuosa
30 inversa del desoxicolato sódico, donde una solución más diluida (0,5% o 1%) proporciona más precipitación que una solución más concentrada (2%), es una observación sorprendente y también evidencia que el fenómeno de precipitación no está directamente relacionado con el pH, ya que, de nuevo, el pH de las soluciones fue sustancialmente el mismo, especialmente para las soluciones del 1% y 2%.

Tabla 2

% de desoxicolato sódico p/v	Nº de lectura	Temperatura/° C	pH
0	1	24,0	7,75
0	2	24,1	7,58
0,5	1	24,7	7,77

% de desoxicolato sódico p/v	Nº de lectura	Temperatura/° C	pH
0,5	2	24,5	7,71
1	1	24,6	7,93
1	2	24,5	7,97
2	1	24,9	8,07
2	2	24,7	8,06

Por tanto, esta invención proporciona la inhibición de la sorprendente precipitación de las soluciones diluidas, del 0,4% a menos del 2% (p/v) de la sal del ácido desoxicólico, hasta el punto de que tales soluciones sean útiles para las inyecciones subcutáneas, mediante el aumento del pH de la solución.

5 Ejemplo 2

Formulaciones de desoxicolato sódico (API) con y sin alcohol bencílico

1. Se preparó una composición de desoxicolato sódico (0,5% y 1%) que comprendía fosfato sódico (10 mM), cloruro sódico (75-90 mM), alcohol bencílico (0,9%), y ácido desoxicólico, pH 8,3.

10 2. Se preparó una composición isotónica de desoxicolato sódico sin alcohol bencílico usando la forma del ácido libre, es decir, el ácido desoxicólico, como se indica a continuación.

a. Preparación de lotes isotónicos de 100 ml a 10 mg/ml

15 Se añadió 1,0 g de ácido desoxicólico (DCA) a la solución sólo después de que se hiciera una solución básica con 70 ml de agua, 142 mg de fosfato sódico dibásico anhidro y 267 µl de NaOH 10M. El API se disolvió aproximadamente en 20 minutos. El pH de la solución fue de 11,1. La adición rápida de HCl se sabía que causaba algo de precipitación, así que 225 µl de HCl 1M se añadieron despacio para llevar la solución a un pH de 8,3. Se permitió que la solución se mezclara durante 15 minutos adicionales. Después de llevar el volumen hasta 100 ml con agua, se encontró que la osmolalidad era de 51 mOsm. La adición de 859 mg de NaCl llevó la osmolalidad hasta 305 mOsm.

20 La solución así preparada podría opcionalmente liofilizarse para proporcionar un producto liofilizado que podría reconstituirse mediante la adición de la cantidad apropiada de agua estéril. De este modo, esta descripción también proporciona productos liofilizados de las soluciones descritas en este documento.

b. Preparación de lotes isotónicos de 1000 ml a 10 mg/ml

25 Los resultados de la sección a (anterior) no se escalaron perfectamente cuando se multiplicó por diez veces. Se añadió a 900 ml de agua, 1,4 g de fosfato dibásico sódico anhidro, 8,6 g de NaCl, y 2,7 ml de NaOH 10 M. Después se añadieron 10,0 g de DCA y se permitió que se mezclaran hasta transparencia durante 30 minutos. El pH de la solución fue 10,4. Se añadió despacio 1,5 ml HCl 1 M y se dejó mezclar durante 5 minutos. El pH final fue 8,1. Hubo que añadir 20 µl adicionales de NaOH 10 M para llevar el pH a 8,3. Después de llevar el volumen hasta 1000 ml con agua, la osmolalidad fue de 314 mOsm.

30 Basado en observaciones del cambio de pH durante la adición de HCl 1M, se determinó que para lotes de 1000 ml a 10 mg/ml de API, justo 1,0 ml de HCl 1M debería ser inmediatamente añadido y después valorado lentamente con pequeños volúmenes del ácido. El orden de adición sugerido de la adición para lotes de 1000 ml a 10 mg/ml de API se describe en la Tabla 3.

c. Preparación de lotes isotónicos de 100 ml a 5 mg/ml

35 Se añadió 0,50 g de ácido desoxicólico (DCA) a la solución sólo después de que se hiciera una solución básica con 70 ml de agua, 142 mg de fosfato sódico dibásico anhidro y 134 µl de NaOH 10 M. El API se disolvió aproximadamente en 20 minutos. El pH fue 10,7. La adición rápida de HCl se sabía que causaba algo de precipitación, de manera que se añadieron despacio 115 µl de HCl 1 M para llevar la solución a pH 8,3. Se permitió que la solución se mezclara durante 15 minutos adicionales. Después de llevar el volumen hasta 100 ml con agua, se encontró que la osmolalidad era 39 mOsm. La adición de 859 mg de NaCl llevó la osmolalidad hasta 294 mOsm.

40 d. Preparación de lotes isotónicos de 1000 ml a 5 mg/ml

Los resultados de la sección c (anterior). A 900 ml de agua, se añadió 1,4 g de fosfato sódico dibásico anhidro, 8,6 g de NaCl, y 1,3 ml de NaOH 10M. Se añadió después 5,0 g de DCA y se permitió que se mezclaran hasta

ES 2 655 465 T3

5 transparencia durante 30 minutos. El pH fue 8,6. Después de añadir justo 350 µl de HCl 1 M, el pH bajó a 8,0. Hubo que añadir 25 µl adicionales de NaOH 10 M para llevar el pH a 8,4. Después de llevar el volumen hasta 1000 ml con agua, la osmolalidad fue 305 mOsm. Basado en observaciones del cambio de pH durante la adición de HCl 1M, se determinó que para lotes de 1000 ml a 5 mg/ml API, la solución debería valorarse despacio con pequeños volúmenes de HCl 1M. El orden sugerido de adición para lotes de 1000 ml a 5 mg/ml se especifica en la Tabla 3.

Tabla 3. Orden de adición (izquierda a derecha) para la formulación isotónica libre de alcohol bencílico de 1000 ml

Concentración de API	Fosfato sódico dibásico anhidro	NaOH 10 M	DCA	NaCl	HCl 1 M	pH
10 mg/ml	1,4 g	2,7 ml	10,0 g	8,6 g	1,0 ml + adición en incrementos para pH final	8,3
5 mg/ml	1,4 g	1,3 ml	5,0 g	8,6 g	adición en incrementos para pH final	8,3

REIVINDICACIONES

1. Un método para estabilizar una solución acuosa de una sal de ácido desoxicólico frente a la precipitación durante el almacenamiento, que comprende formar una solución acuosa de una sal de ácido desoxicólico a un pH inicial por encima del pKa de la sal del ácido desoxicólico y ajustar el pH de la solución acuosa para que sea de 8,1 a 8,5, en el que la solución acuosa comprende de 0,4% p/v a 2% p/v de sal de ácido desoxicólico y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
2. El método de la reivindicación 1, que comprende además incluir una cantidad suficiente de un tampón para mantener el pH.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que la precipitación de la sal de ácido desoxicólico se inhibe sustancialmente durante un período de al menos seis meses.
4. El método de la reivindicación 3, en el que la precipitación de la sal de ácido desoxicólico se inhibe sustancialmente durante un período de al menos seis meses a una temperatura de 17°C a 27°C, de 25°C a 37°C, o de 2°C a 8°C.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el pH se ajusta para que esté entre 8,2 y 8,5.
6. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que el pH se ajusta a 8,3.
7. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que la sal de ácido desoxicólico está presente en una cantidad de 0,5% p/v a 1% p/v.
8. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que la sal de ácido desoxicólico está presente en una cantidad de 1% p/v.
9. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que el excipiente es un disolvente, un tampón, un conservante, un adyuvante de liofilización o cualquier combinación de los mismos.
10. El método de la reivindicación 9, en el que el excipiente es un disolvente, tal como agua estéril.
11. El método de la reivindicación 9, en el que el excipiente es un conservante, tal como alcohol bencílico.
12. El método de la reivindicación 11, en el que el conservante es alcohol bencílico al 0,9%.
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la solución es inyectable por vía subcutánea.
14. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que la sal es una sal de sodio.



FIGURA 1

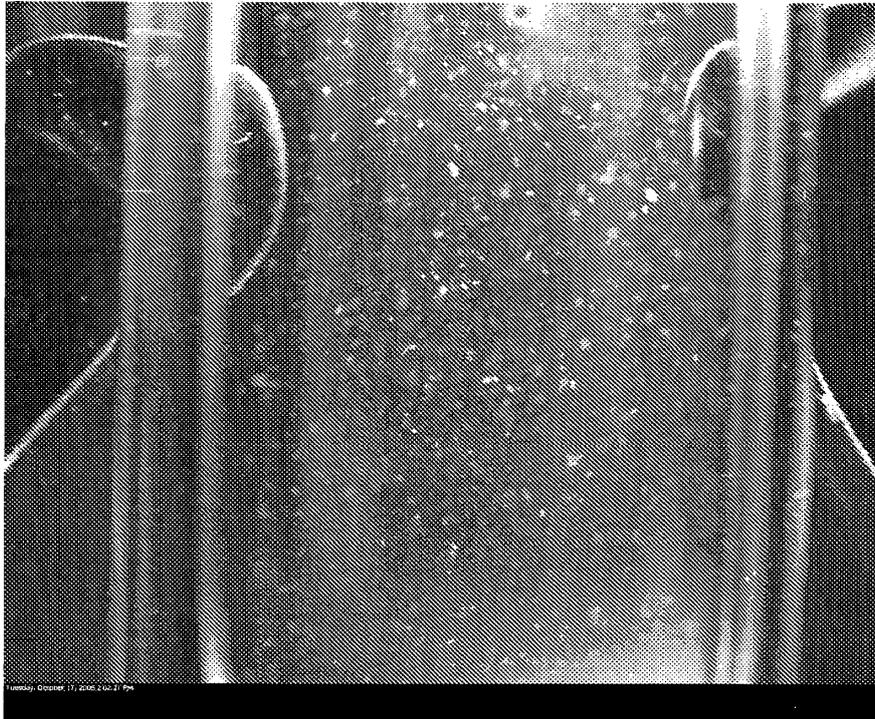


FIGURA 2



FIGURA 3

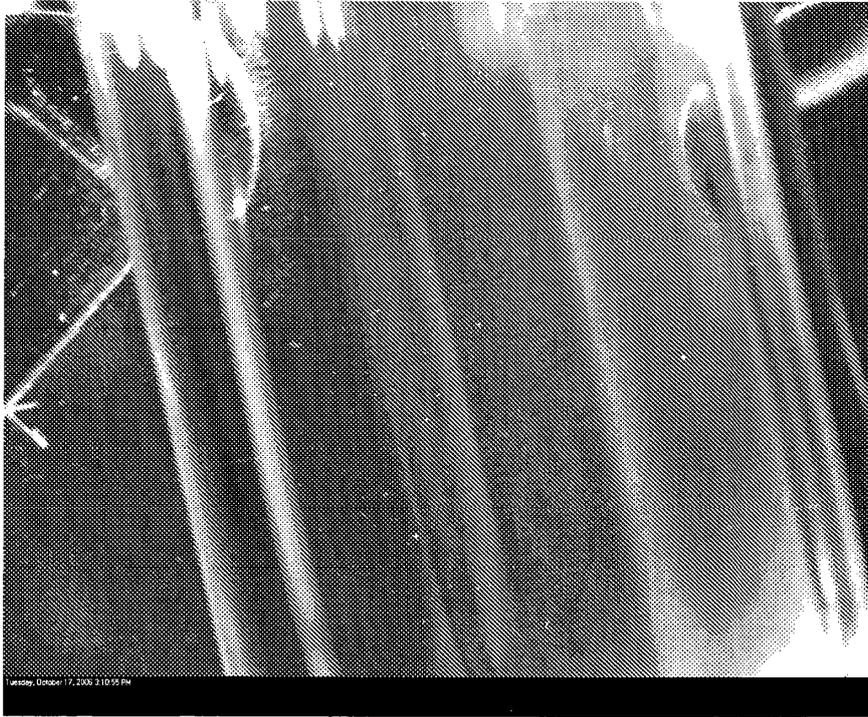


FIGURA 4