

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 500**

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 17188946 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019** **EP 3305298**

54 Título: **Formulaciones de ácido desoxicólico y sales del mismo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.01.2020

73 Titular/es:

**ALLERGAN SALES, LLC (100.0%)
5 Giralda Farms
Madison, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:

**HODGE, ROBERT EMIL;
WEBSTER, JEFFREY DOUGLAS y
MORIARTY, ROBERT M.**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones :

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

ES 2 738 500 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 ácido desoxicólico y sales del mismo

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a formulaciones farmacéuticas acuosas que contienen concentraciones muy bajas de una sal de ácido desoxicólico ("DCA"), en las que la formulación se mantiene a un pH tal que se inhibe sustancialmente la precipitación de DCA. En una realización preferida, la composición farmacéutica se tampona para mantener un pH fisiológicamente aceptable de manera que la composición sea adecuada para inyección.

Antecedentes

La bibliografía publicada recientemente informa de que las disoluciones acuosas de DCA tienen propiedades de eliminación de grasa cuando se inyectan en depósitos de grasa *in vivo* (veánse los documentos WO 2005/117900 y WO 2005/112942, US2005/0261258; US2005/0267080; US2006/127468; y US2006/0154906). El DCA inyectado en el tejido graso degrada los adipocitos mediante un mecanismo citolítico para proporcionar los resultados estéticos deseados.

A pesar de los beneficios de las formulaciones acuosas de DCA, se ha encontrado que a bajas concentraciones de DCA (es decir, menos de o aproximadamente el 2% p/v) en disoluciones acuosas que contienen opcionalmente alcohol bencílico, forman un precipitado después del almacenamiento a lo largo de un periodo de tiempo. Sorprendentemente, se ha encontrado que cuanto más baja es la concentración de DCA, más alta es la velocidad de precipitación a pesar de cualquier cambio significativo en el pH de la disolución. Esta precipitación a concentraciones muy bajas es un problema para la comercialización, ya que un precipitado está contraindicado para inyecciones subcutáneas de DCA.

En cada régimen de tratamiento, los ensayos clínicos actuales de formulaciones acuosas de DCA emplean múltiples inyecciones de pequeñas cantidades de la formulación acuosa en diferentes sitios que definen el depósito de grasa que va a tratarse.

Como es evidente, las formulaciones acuosas de DCA utilizadas en tales tratamientos se solapan con los problemas derivados de la precipitación del DCA. Es decir, que una disolución acuosa inicialmente transparente de DCA, cuando se almacena durante un periodo de tiempo, formará un precipitado a concentraciones comercialmente relevantes de DCA a pesar del hecho que el pH de estas disoluciones está entre aproximadamente 7,50 y aproximadamente 8,0, que son sustancialmente superiores al pKa del ácido desoxicólico.

Por tanto, existe la necesidad de estabilizar disoluciones acuosas de baja concentración de ácido desoxicólico o una sal del mismo frente a la precipitación durante una vida útil de almacenamiento de al menos 2 meses.

Sumario de la invención

Se ha encontrado sorprendentemente que las disoluciones acuosas de una sal de ácido desoxicólico en concentraciones de aproximadamente el 0,4% p/v a menos de aproximadamente el 2% p/v pueden estabilizarse ajustando el pH de la disolución por encima de aproximadamente 8 y preferiblemente a partir de un pH fisiológicamente aceptable de desde aproximadamente 8,1 hasta aproximadamente 8,5. El pH se mantiene preferiblemente dentro de este intervalo utilizando tampones.

Por consiguiente, en uno de sus aspectos de composición, esta invención se refiere a formulaciones acuosas que consisten esencialmente en una sal de ácido desoxicólico a una concentración de desde aproximadamente el 0,4% p/v hasta menos de aproximadamente el 2% p/v y opcionalmente una cantidad eficaz de conservante de alcohol bencílico, formulaciones que se estabilizan frente a la precipitación ajustando el pH de la disolución transparente formada inicialmente a un pH de desde aproximadamente 8,1 hasta aproximadamente 8,5. En otra realización, esta invención se refiere a una formulación acuosa que consiste esencialmente en una sal de ácido desoxicólico a una concentración de desde aproximadamente el 0,5% p/v hasta aproximadamente el 1% p/v y opcionalmente una cantidad eficaz de conservante de alcohol bencílico, formulaciones que se estabilizan frente a la precipitación ajustando el pH de la disolución transparente formada inicialmente a un pH de desde aproximadamente 8,1 hasta aproximadamente 8,5.

En otra realización, esta invención se refiere a una formulación acuosa que consiste esencialmente en:

una disolución acuosa estéril tamponada a un pH de 8,3;

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

opcionalmente una cantidad eficaz de conservante de alcohol bencílico; y

el 1% p/v de cloruro de sodio,

en la que la composición es estable frente a la precipitación.

5 También se divulga en el presente documento un método para estabilizar una composición acuosa de una sal de ácido desoxicólico frente a la precipitación durante el almacenamiento, en el que la concentración de la sal de ácido desoxicólico es una cantidad eficaz para lisar adipocitos siempre que la cantidad de la sal de ácido desoxicólico oscile desde aproximadamente el 0,4% p/v hasta menos del 2% p/v, método que comprende:

10 formar una disolución acuosa de una sal de ácido desoxicólico a un pH inicial por encima de su pKa;

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

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

También se divulga en el presente documento un método para lisar un adipocito que comprende administrar a dicha célula una composición según esta invención.

20 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra (ampliación x67) que una composición acuosa de agua y alcohol bencílico al 0,9% p/v y sin desoxicolato de sodio contiene solo trazas de precipitado, que se supone que son partículas de tubos Bioprene.

25 La figura 2 ilustra (ampliación x67) que una composición acuosa de agua, desoxicolato de sodio al 0,5% p/v y alcohol bencílico al 0,9% p/v contiene cantidades significativas de precipitado que se supone que son cristales de desoxicolato.

30 La figura 3 ilustra (ampliación x67) que una composición acuosa de agua, desoxicolato de sodio al 1% p/v y alcohol bencílico al 0,9% p/v contiene cantidades significativas de precipitado, aunque menos que la del desoxicolato de sodio al 0,5% p/v. Como antes, se supone que el precipitado son cristales de desoxicolato.

35 La figura 4 ilustra (ampliación x67) que una composición acuosa de agua, desoxicolato de sodio al 2% p/v y alcohol bencílico al 0,9% p/v contiene cantidades significativas de precipitado pero sustancialmente menos que lo observado en las figuras 2 y 3.

Descripción detallada

Tal como se usa en el presente documento, determinados términos tienen los siguientes significados definidos.

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

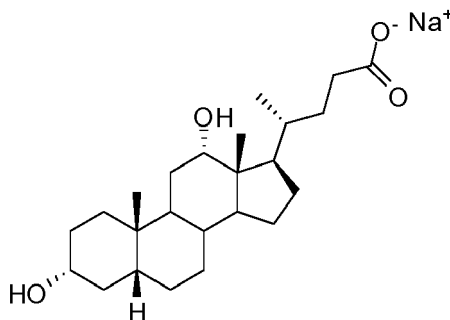
50 Tal como se usa en el presente documento, el término "que comprende" pretende significar que las composiciones y los métodos incluyen los elementos citados, pero no excluyen otros.

"Que consiste esencialmente en" cuando se usa para definir composiciones y métodos, significa excluyendo cualquier principio activo. Un "principio activo" es una sustancia destinada a proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, la cura, la mitigación, el tratamiento o la prevención de una enfermedad, o a afectar a la estructura o cualquier función del cuerpo humano. Por tanto, por ejemplo, una composición que consiste
55 esencialmente en los elementos tal como se definen en el presente documento no excluiría contaminantes traza del método de aislamiento y purificación y portadores farmacéuticamente aceptables, tales como solución salina tamponada con fosfato, conservantes y similares, pero excluiría enzimas tales como fosfatasa y proteínas. Los ejemplos no limitativos de tales proteínas son heparina, albúmina, y similares.

60 "Que consiste en" significa excluyendo más que los elementos traza de otros componentes y las etapas sustanciales del método para administrar las composiciones de esta invención. Las realizaciones definidas por cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de esta invención.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término "sal de 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-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanoato, que tienen un metal alcalino o un ión amonio como catión. Se prefieren las sales de metales alcalinos, siendo más preferidas las sales de sodio.



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

Tal como se usa en el presente documento, el término "formulación farmacéutica acuosa" se refiere a una composición de un ácido desoxicólico o una sal del mismo en agua adecuada para la administración a un paciente preferiblemente mediante inyección subcutánea con una jeringa.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tampón" se refiere a una disolución 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 disolución cambia muy poco cuando se le añade una pequeña cantidad de ácido o base. Las disoluciones tampón se utilizan como medio para mantener el pH en un valor casi constante en una amplia variedad de aplicaciones químicas. Los ejemplos de tampones adecuados incluyen tampones fosfato y los conocidos en la bibliografía (véase, por ejemplo, Troy, D.B., ed. (2005) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a ed., Lippincott Williams & Wilkins).

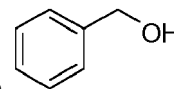
Tal como se usa en el presente documento, el término "base" se refiere a diversos compuestos, moléculas o iones normalmente solubles en agua que en disolución tienen un pH mayor de 7. Dichos compuestos, moléculas o iones son capaces de captar un protón de un ácido o son capaces de ceder un par de electrones no compartidos a un ácido. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen carbonatos y bicarbonatos metálicos, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de zinc, bicarbonato de sodio y similares; e hidróxidos metálicos, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares, tal como los conocidos en la bibliografía (véase, por ejemplo, Troy, D.B., ed. (2005) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a ed., Lippincott Williams & Wilkins).

Tal como se usa en el presente documento, el término "carbonatos metálicos" se refiere a una sal metálica de CO_3^{2-} . Por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de zinc, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "bicarbonatos metálicos" se refiere a una sal metálica de HCO_3^- . Por ejemplo, bicarbonato de sodio, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "hidróxidos metálicos" se refiere a una sal metálica de OH^- . Por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "agua estéril" o "agua para inyección" se refieren a una preparación estéril no pirogénica de agua para inyección que no contiene bacteriostato, agente antimicrobiano o tampón añadido. En general, la concentración osmolar de aditivos totaliza al menos 112 mOsm/litro (dos quintos de la osmolaridad normal del fluido extracelular, -280 mOsm/litro).



Tal como se usa en el presente documento, el término "alcohol bencílico" se refiere al compuesto

Tal como se usa en el presente documento, el término "precipitación" se refiere a la formación de un sólido en una disolución y se diferencia fácilmente de la formación de gel.

Tal como se usa en el presente documento, el término "disolución" se refiere a una mezcla sustancialmente homogénea que comprende dos o más sustancias disueltas en un disolvente.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “inhiben sustancialmente la precipitación” e “inhibe la precipitación” significan inhibir la mayor parte o toda la precipitación visible para mantener la homogeneidad durante un periodo de tiempo que oscila desde al menos 1 mes hasta al menos 1 año.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término “desviación estándar relativa para la homogeneidad” o “ H_E ” se refiere al valor obtenido al dividir la desviación estándar de la homogeneidad por el valor absoluto de la media. Un H_E menor que 10 indica muy buena homogeneidad.

10 Formulaciones

El conocimiento sobre la estabilidad química y física de una composición farmacológica en los medios deseados para la administración es valioso. A más largo plazo, la estabilidad de la composición determinará la vida útil de almacenamiento del producto comercializado. Se prefiere que el principio activo en una composición farmacéutica esté en la concentración requerida cuando se administra a un paciente.

15 En la discusión a continuación, el desoxicolato de sodio se menciona solo con fines ilustrativos y se entiende que pueden utilizarse otras sales farmacéuticamente aceptables de ácido desoxicólico de manera intercambiable con la sal de sodio.

20 Los métodos clínicos actuales para la administración de un desoxicolato de sodio a un paciente para disolver la grasa incluyen la administración a través de inyecciones subcutáneas de una concentración baja (es decir, <2% p/v) de una disolución acuosa de la sal de ácido desoxicólico, donde la cantidad de la sal de ácido desoxicólico es suficiente para lisar los adipocitos (aproximadamente el 0,4% p/v y superior). A tales concentraciones, tal como se ha demostrado, la baja concentración 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 tales concentraciones relativamente bajas de desoxicolato de sodio en medios acuosos. Esta precipitación da como resultado una vida útil de almacenamiento limitada de las disoluciones acuosas de desoxicolato de sodio, incluso a temperaturas frías (3-5°C). En una realización, la sal de sodio puede reemplazarse por otra sal de metal alcalino.

30 Esta inestabilidad de las disoluciones acuosas de desoxicolato de sodio puede evitarse mediante la preparación de una disolución acuosa de desoxicolato de sodio a una concentración de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 16% p/v, y teniendo el profesional sanitario que diluir la composición farmacéutica de la disolución de desoxicolato de sodio justo antes de su uso. Si bien este método de dilución es eficaz para permitir tanto la estabilidad de almacenamiento como la dosificación eficaz del paciente, no es ideal como método de uso rutinario, especialmente si se requiere disolución inyectable estéril de no más de aproximadamente 2 ml. Además, los planes clínicos actuales incluyen hasta 50 inyecciones por sesión de tratamiento.

40 Se ha encontrado que las formulaciones acuosas de desoxicolato de sodio a concentraciones que oscilan desde aproximadamente el 0,4% p/v hasta menos de aproximadamente el 2% p/v pueden estabilizarse ajustando el pH de la disolución. Esta invención se refiere a una formulación acuosa que consiste esencialmente en una sal de ácido desoxicólico a una concentración que oscila desde aproximadamente el 0,4% p/v hasta menos de aproximadamente el 2% p/v y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como una cantidad eficaz de conservante de alcohol bencílico y/o un tampón de ajuste de pH, en la que dicha formulación se mantiene a un pH de aproximadamente 8,1 a aproximadamente 8,5.

45 En otra realización, la formulación acuosa se liofiliza para proporcionar una composición estable que está lista para reconstituirse mediante la adición de una cantidad apropiada de agua. En esta realización, esta invención comprende composiciones liofilizadas tal como se describió anteriormente, que contienen opcionalmente además un adyuvante de liofilización.

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

55 En una realización adicional, el agua empleada en la formulación acuosa es agua estéril. Todavía en una realización adicional, la cantidad eficaz de conservante de alcohol bencílico es aproximadamente alcohol bencílico al 0,9% p/v y el pH de la formulación es de aproximadamente 8,3. En una realización, dicha sal es una sal de metal alcalino. En otra realización, dicha sal es una sal de sodio.

60 En una realización, las formulaciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento son adecuadas para la inyección en un humano. El método de inyección puede ser cualquier tipo de inyección, tal como inyección subcutánea, así como otras formas de inyección.

65 En un aspecto preferido de esta invención, 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. Aún en otro aspecto, la precipitación se inhibe durante un periodo de al menos aproximadamente dos años.

Se contempla que cuando se almacena a diversas temperaturas, por ejemplo a temperaturas ambientales o frías, la formulación puede tener una vida útil de almacenamiento más larga. En determinadas realizaciones, la composición se almacena a una temperatura de desde aproximadamente 17°C hasta aproximadamente 27°C. En algunas realizaciones, la temperatura de la formulación se aumenta hasta una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 37°C. En otras realizaciones, la formulación se almacena a una temperatura de desde aproximadamente 2°C hasta aproximadamente 8°C.

En determinadas realizaciones, el pH de la formulación oscila desde aproximadamente 8,1 hasta aproximadamente 8,5. En una realización, el pH de la composición es de aproximadamente 8,1, o de manera alternativa, aproximadamente 8,2, o de manera alternativa, aproximadamente 8,3, o de manera alternativa, aproximadamente 8,4, o de manera alternativa, aproximadamente 8,5. En una realización preferida, el pH de la formulación es de aproximadamente 8,3.

En una realización, el pH se establece mediante el uso de una base. Se contempla que puede usarse cualquier base para aumentar el pH de la composición siempre que no reaccione con el desoxicolato de sodio y no provoque 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. Los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, una base seleccionada del grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de zinc, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio o una mezcla de los mismos. En una realización, la base es hidróxido de sodio.

En determinados casos, el pH de la composición puede mantenerse al pH deseado durante el almacenamiento con el uso de un tampón. Se conocen diversos tampones en la técnica y se contempla que puede usarse cualquier tampón que tenga capacidad de tamponamiento al pH deseado en las formulaciones divulgadas en el presente documento. En una realización, el tampón es un tampón fosfato. Puede determinarse la cantidad de fosfato en la composición para proporcionar un pH y una concentración de sal deseados. En una realización, la composición comprende tampón fosfato aproximadamente 10 mM. En una realización preferida, la composición comprende tampón fosfato sódico dibásico aproximadamente 10 mM.

En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un excipiente para ayudar a lograr una composición con propiedades deseadas, tales como solubilidad y capacidad de conservación aumentadas o para proporcionar una disolución isotónica. Tales excipientes se conocen en la técnica. En una realización, la composición comprende cloruro de sodio al 1% p/v. En otra realización, la composición comprende alcohol bencílico aproximadamente al 0,9% p/v. En algunas realizaciones, la composición comprende alcohol bencílico aproximadamente al 0,9% p/v y cloruro de sodio aproximadamente al 1% p/v.

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

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

un tampón fosfato de un pH de 8,3;
el 0,5% p/v o el 1% p/v de desoxicolato de sodio;

una cantidad eficaz de conservante de alcohol bencílico; y

el 1% p/v de cloruro de sodio,

en la que la composición está estabilizada frente a la precipitación.

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

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

Las formulaciones divulgadas en el presente documento comprenden desde aproximadamente el 0,4% p/v hasta menos de aproximadamente el 2% p/v de una sal de ácido desoxicólico en agua mantenida a un pH suficiente para inhibir sustancialmente la precipitación de la sal de ácido desoxicólico. La cantidad de precipitación u homogeneidad de la composición puede medirse utilizando diversos métodos. Por ejemplo, puede medirse cuantitativamente utilizando dispersión de luz iluminando la composición con un espectrofotómetro. O alternativamente, la homogeneidad puede medirse cualitativamente observando la transparencia visual de la disolución a simple vista. En algunas realizaciones, la composición tiene una desviación estándar relativa para la homogeneidad de menos de aproximadamente el 5%. Alternativamente, la composición tiene una desviación estándar relativa para la homogeneidad de menos de aproximadamente el 4%, o de manera alternativa, aproximadamente el 3%, o de manera alternativa, aproximadamente el 2%, o de manera alternativa, aproximadamente el 1%.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición que consiste esencialmente en:

una disolución acuosa estéril tamponada a un pH de 8,3;

el 0,5% p/v o el 1% p/v de desoxicolato de sodio;

alcohol bencílico aproximadamente al 0,9% p/v; y

el 1% p/v de cloruro de sodio,

en la que la composición es estable frente a la precipitación.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición que consiste en:

una disolución acuosa tamponada a un pH de 8,3;

el 0,5% p/v o el 1% p/v de desoxicolato de sodio;

alcohol bencílico aproximadamente al 0,9% p/v; y

el 1% p/v de cloruro de sodio,

en la que la composición es estable frente a la precipitación.

En algunas realizaciones, las disoluciones en el presente documento no incluyen lípidos, fosfolípidos o fosfatidilcolina. En algunas realizaciones, las disoluciones en el presente documento incluyen hasta el 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 de desoxicolato de sodio u otra sal de ácido desoxicólico.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa de la invención puede comprender además un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en: agentes antimicrobianos, vasoconstrictores, agentes antitrombóticos, agentes anticoagulantes, supresores de espuma, agentes antiinflamatorios, analgésicos, agentes de dispersión, agentes anti-dispersión, potenciadores de la penetración, esteroides, tranquilizantes, relajantes musculares y agentes antidiarreicos. En algunas realizaciones, una disolución se encuentra en un recipiente que contiene hasta 500 ml de disolución. Tal recipiente puede ser una jeringa o un recipiente que puede cargarse con una jeringa.

En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden además una molécula que se sabe que provoca que la grasa se destruya mediante un mecanismo ortogonal. Tales moléculas incluyen antagonistas del neuropéptido Y (NPY) que incluyen, pero no se limitan a, antagonistas del receptor de NPY, tales como BIBP-3226 (Amgen), BIBO-3304 (Boehringer Ingelheim), 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 dihidropiridina que son antagonistas del receptor de NPY, compuestos bicíclicos que son antagonistas del receptor de NPY, antagonistas del receptor de NPY de carbazol, y compuestos tricíclicos que son antagonistas del receptor de NPY (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2006/133160 y U.S. 6.313.128). También se contemplan los péptidos proapoptóticos selectivos de la grasa tales 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).

Otro aspecto de la invención se refiere a la mezcla de ácidos biliares adipo-ablativos, tales como, ácido desoxicólico (DCA) con agentes que destruyen adipocitos. En un aspecto, esta invención contempla un medio para potenciar los efectos estéticos de inyecciones de desoxicolato mezclando en el inyectable de desoxicolato una molécula que provoca que la grasa se destruya mediante un mecanismo ortogonal. Los ejemplos de dichas moléculas candidatas incluyen, pero no se limitan a, antagonistas del neuropéptido Y (NPY) y péptidos proapoptóticos selectivos de la grasa. Dado que puede requerirse la destrucción de adipocitos para mediar en los efectos deseados, los efectos de un agente con capacidad de eliminación de grasa pueden potenciarse mediante la adición de una molécula con efectos potentes de destrucción de adipocitos. Además, las moléculas que requieren acceso a la vasculatura para destruir (tal como determinados péptidos proapoptóticos que se unen a proteínas expresadas en el lado luminal de los capilares) pueden acceder a estas proteínas porque el desoxicolato puede provocar una fuga vascular. Por tanto, tales agentes pueden ser sinérgicos con el desoxicolato, y crear un medio más potente para mediar en la delimitación corporal en menos sesiones terapéuticas.

Los ejemplos de antagonistas de NPY incluyen, pero no se limitan a, antagonistas del receptor de NPY, tales como BIBP-3226 (Amgen), BIBO-3304 (Boehringer Ingelheim), 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 dihidropiridina que son antagonistas del receptor de NPY, compuestos bicíclicos que son antagonistas del receptor de NPY, antagonistas del receptor de NPY de carbazol, y compuestos tricíclicos que son antagonistas del receptor de NPY. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 2006/133160 y U.S. 6.313.128.

Los péptidos proapoptóticos selectivos de la grasa a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, el péptido CKGGRAKDC que se dirige a la vasculatura de la grasa blanca. Véase, Kolonin M.G. *et al.*, Nat. Med. 10 de junio (6):625-32 (2004).

El desoxicolato de sodio o (4*R*)-4-((3*R*,5*R*,10*S*,12*S*,13*R*,17*R*)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanoato de sodio pueden prepararse según los métodos divulgados en el documento PCT/US2010/061150, titulado "Methods for the Purification of Deoxycholic Acid", presentado el 17 de diciembre de 2010. El experto en la técnica también puede preparar otras sales de ácido desoxicólico.

Métodos

Se divulgan en el presente documento métodos para estabilizar una formulación acuosa de sal de ácido desoxicólico frente a la precipitación durante el almacenamiento, en la que la concentración de o una sal del mismo es una cantidad eficaz para lisar adipocitos siempre que la cantidad de sal varíe oscile desde aproximadamente el 0,4% p/v hasta aproximadamente menos del 2% p/v, método que comprende:

formar una disolución acuosa de la sal de ácido desoxicólico a un pH inicial por encima de su pKa;

ajustar el pH de la disolución acuosa a un pH de desde aproximadamente 8,1 hasta aproximadamente 8,5; e

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

En un aspecto de esta invención, los métodos divulgados en el presente documento estabilizan sustancialmente la formulación de sal de ácido desoxicólico frente a la precipitación a lo largo de un periodo de tiempo preferiblemente durante al menos aproximadamente seis meses. En otro aspecto, los métodos estabilizan la formulación de sal de ácido desoxicólico frente a la precipitación durante un periodo de al menos aproximadamente un año. Aún en otro aspecto, los métodos estabilizan la formulación de sal de ácido desoxicólico frente a la precipitación durante un periodo de al menos aproximadamente dos años.

Se ha encontrado que el pH de la disolución puede inhibir la precipitación de ácido desoxicólico o una sal del mismo a concentraciones de desde aproximadamente el 0,4% p/v hasta menos de aproximadamente el 2% p/v en agua para permitir que el ácido desoxicólico o una sal del mismo se mantengan en disolución. En una realización, el pH se establece mediante el uso de una base. Se contempla que puede usarse cualquier base 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. Los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, una base seleccionada del grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de zinc, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio o una mezcla de los mismos. En una realización, la base es hidróxido de sodio.

En determinadas realizaciones, el pH oscila desde aproximadamente 8,1 hasta aproximadamente 8,5. En una realización, el pH de la composición es de aproximadamente 8,1, o de manera alternativa, aproximadamente 8,2, o de manera alternativa, aproximadamente 8,3, o de manera alternativa, aproximadamente 8,4, o de manera alternativa, aproximadamente 8,5. En una realización preferida, el pH de la disolución acuosa es de aproximadamente 8,3.

En determinados casos, puede ser necesario mantener el pH de la composición con el uso de un tampón. Se conocen diversos tampones en la técnica y se contempla que cualquier puede usarse tampón que tenga capacidad de tamponamiento al pH deseado en las formulaciones divulgadas en el presente documento. En una realización, el tampón es un tampón fosfato. La cantidad de fosfato requerida para proporcionar un pH y una concentración de sal deseados puede calcularse utilizando métodos bien conocidos en la técnica. En una realización, la composición comprende tampón fosfato aproximadamente 10 mM. En otra realización, el tampón fosfato es tampón fosfato sódico dibásico 10 mM.

En algunos casos, el pH se establece mediante el uso de una base y se mantiene opcionalmente mediante el uso de un tampón.

En una realización, los métodos divulgados en el presente documento proporcionan formulaciones que son adecuadas para inyección en un humano. El método de inyección puede ser cualquier tipo de inyección, tal como

inyección subcutánea, así como otras formas de inyección. Por tanto, en algunas realizaciones, la disolución acuosa comprende agua estéril o agua para inyección (API).

En un aspecto, puede ser que se usen uno o más excipientes para mantener la solubilidad, o aumentar la capacidad de conservación de la sal de ácido desoxicólico presente en la formulación. En una realización, el método comprende añadir alcohol bencílico aproximadamente al 1% p/v. En algunas realizaciones, la formulación también comprende al menos un excipiente para ayudar a lograr una disolución isotónica. Dichos excipientes se conocen en la técnica. En una realización, el método comprende añadir cloruro de sodio aproximadamente al 1% p/v. En algunas realizaciones, el método comprende añadir tanto alcohol bencílico al 1% p/v como cloruro de sodio al 1% p/v. En algunas realizaciones, el método comprende añadir tanto alcohol bencílico al 0,9% p/v como cloruro de sodio al 0,9% p/v. Utilizando los métodos divulgados en el presente documento, una disolución acuosa que comprende menos de aproximadamente el 2% p/v de sal de ácido desoxicólico se mantiene a un pH suficiente para inhibir sustancialmente la precipitación de la sal de ácido desoxicólico. La cantidad de precipitación u homogeneidad de la composición pueden medirse utilizando diversos métodos. Por ejemplo, pueden medirse cuantitativamente utilizando dispersión de luz iluminando la composición con un espectrofotómetro. O alternativamente, la homogeneidad puede medirse cualitativamente observando simplemente la transparencia visual de la disolución a simple vista. En algunas realizaciones, el método proporciona una composición farmacéutica que tiene una desviación estándar relativa para la homogeneidad de menos de aproximadamente el 5%. Alternativamente, la desviación estándar relativa para la homogeneidad es de menos de aproximadamente el 4%, o de manera alternativa, aproximadamente el 3%, o de manera alternativa, aproximadamente el 2%, o de manera alternativa, aproximadamente el 1%.

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

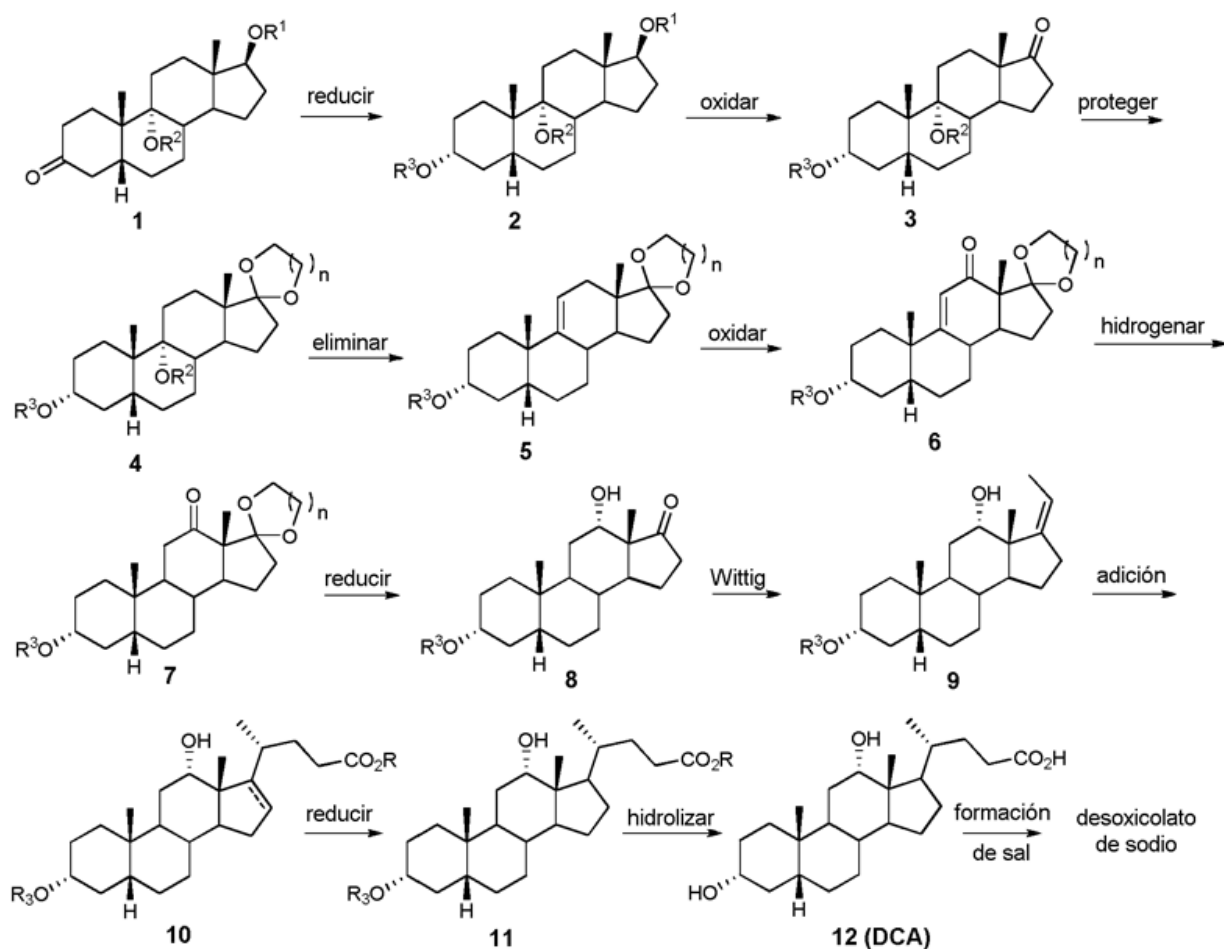
Se contempla que la concentración de la sal de ácido desoxicólico en la formulación es de aproximadamente el 0,5% p/v, o de manera alternativa aproximadamente el 0,7% p/v, o de manera alternativa aproximadamente el 1% p/v, o de manera alternativa aproximadamente el 1,2% p/v, o de manera alternativa aproximadamente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

En una realización, la formulación acuosa se divide en una pluralidad de disoluciones individuales que se administran por separado a los adipocitos. Por ejemplo, la formulación acuosa se divide en 5, 10, 15, 20, 25 ó 30 disoluciones separadas y, en algunos casos, hasta 50 disoluciones separadas.

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

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

Esquema 1: Síntesis de DCA



Los grupos hidroxilo 9- α ,17- β de la 9- α ,17- β -dihidroxi-5- α -androstano-3-ona disponible comercialmente se protegen de manera diferencial con grupos protectores de hidroxilo que pueden eliminarse en condiciones en las que uno de los grupos hidroxilo se regenera mientras que el otro grupo hidroxilo permanece protegido. Dicha protección diferente se denomina protección ortogonal y utiliza reactivos y condiciones de reacción bien conocidos. En un ejemplo, un grupo hidroxilo se protege como un grupo acetilo, mientras que el otro grupo hidroxilo se protege como un grupo bencilo. Cada grupo puede eliminarse selectivamente en condiciones de reacción que mantienen intacto el otro grupo protector de hidroxilo.

Se contempla que el grupo hidroxilo 9- α relativamente protegido estéricamente puede no necesitar protección ya que las reacciones contempladas antes de la eliminación de ese grupo probablemente se inhiben en esta posición debido al impedimento estérico. Independientemente, la protección de este grupo hidroxilo garantiza adecuadamente que el grupo permanezca intacto hasta que se desee la eliminación del grupo hidroxilo a través de deshidratación.

Se reduce el grupo 3-ona de la 9- α ,17- β -dihidroxi-5- α -androstano-3-ona protegida ortogonalmente, compuesto 1, con un agente reductor convencional tal como borohidruro de sodio para proporcionar el 3- α -hidroxi-derivado, que entonces se protege con otro grupo protector ortogonal adicional para proporcionar el compuesto 2.

Se elimina entonces selectivamente el grupo protector de hidroxilo en la posición 17 del compuesto 2 y se oxida luego el grupo hidroxilo así regenerado con un reactivo de oxidación adecuado tal como CrO_3 para proporcionar el 17-ceto-derivado, compuesto 3. El grupo 17-ceto en el compuesto 3 se protege como un cetal en condiciones de acetilación convencionales, tales como la reacción con 1,2-dihidroxietano o 1,3-dihidroxipropano para dar el compuesto 4 (que ilustra la formación de cetales con el 1,2-dihidroxietano únicamente con fines ilustrativos).

La desprotección del 9- α -hidroxilo según sea necesario va seguida por la deshidratación de ese grupo hidroxilo en condiciones de manera que la eliminación catalizada por ácido proporcione el derivado 9,10-insaturado, compuesto 5. La generación de un grupo 12-ceto se realiza por oxidación alílica del compuesto 5 con reactivos de oxidación tales como ácido crómico o TBHP (hidroperóxido de *tert*-butilo) y NaOCl para proporcionar el compuesto 6. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente estadounidense con n.º de serie 61/348.686. Alternativamente, la oxidación alílica se logra utilizando aproximadamente de 2 a 5 equivalentes de TBHP y aproximadamente de 0,3 a 0,5

equivalentes de CuI como catalizador. La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como acetonitrilo a 40°C durante aproximadamente 40-55 horas. La adición lenta en porciones de TBHP da como resultado una oxidación más eficaz. El producto formado contiene una mezcla de compuesto 6 y el correspondiente alcohol alílico. La mezcla producto se oxida luego con PCC para dar el compuesto 6.

La hidrogenación del compuesto 6 en condiciones convencionales tales como Pd al 10%/C e H₂ proporciona el compuesto 7. La reducción del grupo 12-ceto en el compuesto 7 con reactivos tales como LiAl(OBu^t)₃H proporciona el 12-hidroxi-derivado, compuesto 8. La olefinación del compuesto 8 en condiciones de Wittig convencionales, tales como el uso de bromuro de etiltrifenilfosfonio en presencia de una base tal como *tert*-butóxido de potasio, proporciona el compuesto 9. La adición de un acrilato de alquilo tal como acrilato de metilo en presencia de un ácido de Lewis proporciona el compuesto 10, en el que R es un grupo alquilo tal como metilo. La reducción del doble enlace en el compuesto 10 avanza de nuevo en condiciones de hidrogenación convencionales tales como Pd/C e H₂ para proporcionar el compuesto 11. La desprotección de 3-OR₃ seguida por la hidrólisis con una base tal como LiOH proporciona el DCA, compuesto 12.

Se purificó adicionalmente el compuesto 12 (DCA bruto) mediante lavado con metanol y recristalizado en etanol. Se diluyó con MeOH al 2% en moles en CH₂Cl₂ (25 vol) y se calentó hasta 35-37°C durante 1 hora. Se dejó enfriar la suspensión hasta 28-30°C y se filtró. Se lavó la torta de filtración con CH₂Cl₂ (5 vol) y se secó a vacío a 40°C para proporcionar DCA.

Se disolvió el DCA en el 10% de agua DI/EtOH (12 vol), se filtró finamente sobre Celite y se lavó con el 10% de agua DI/EtOH (3 vol). Se añadió el filtrado resultante de 15 volúmenes a agua DI (30 vol) y se logró una suspensión blanca fina. Se mantuvo la suspensión durante 24 horas, se filtró, se lavó con agua DI (20 vol) y se secó a vacío a 40°C para proporcionar DCA.

La conversión de DCA en una sal farmacéuticamente aceptable tal como desoxicolato de sodio se realiza a través de condiciones convencionales. Alternativamente, la conversión de una sal farmacéuticamente aceptable de DCA tal como desoxicolato de sodio en DCA también se lleva a cabo a través de condiciones convencionales.

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

una disolución acuosa tamponada que tiene un pH de aproximadamente 8,1 a aproximadamente 8,5 y que comprende además aproximadamente el 0,5% de desoxicolato de sodio y aproximadamente el 0,9% de alcohol bencílico,

en la que la formulación está estabilizada frente a la precipitación, y el desoxicolato de sodio se prepara según el esquema 1.

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

una disolución acuosa tamponada que tiene un pH de aproximadamente 8,1 a aproximadamente 8,5 y que comprende además aproximadamente el 1% de desoxicolato de sodio y aproximadamente el 0,9% de alcohol bencílico,

en la que la formulación está estabilizada frente a la precipitación, y el desoxicolato de sodio se prepara según el esquema 1.

Ejemplos

En los ejemplos y en otras partes de la memoria descriptiva, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

mg = miligramo

ml = mililitro

mm = milímetro

mM = milimolar

t = tiempo

UV = ultravioleta

v/v = volumen/volumen

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

p/p	=	peso/peso
API	=	agua para inyección
mOsm	=	miliosmolar

La invención se entiende adicionalmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que pretenden ser puramente a modo de ejemplo de la invención.

Ejemplo 1.

Precipitación dependiente de la concentración de una disolución de desoxicolato de sodio

Se evaluaron disoluciones de desoxicolato de sodio a diferentes concentraciones para determinar la formación de precipitado después de 1 semana de almacenamiento. Los resultados se representan en las figuras 1-4, y demuestran que a aproximadamente el 0,5% y a aproximadamente el 1% (p/v) de concentración de desoxicolato de sodio en una disolución acuosa que contiene solo agua y alcohol bencílico al 0,9% p/v, se forma una cantidad significativa de precipitado tal que inhibiría el uso de la disolución como una composición para inyecciones subcutáneas. Mediante inspección visual de las figuras 1-4, la cantidad de precipitación puede clasificarse tal como se tabula a continuación.

Tabla 1

% p/v de desoxicolato de sodio	Grado de precipitación	Comentario
0	1	Precipitación sustancialmente invisible a simple vista
0,5	10	Importantes cantidades de precipitados visibles a simple vista
1,0	7	Importantes cantidades de precipitados visibles a simple vista, pero menores que para el 0,5% p/v
2,0	2	Precipitación visible a simple vista, pero presente en cantidades sustancialmente más pequeñas en comparación con las disoluciones al 0,5 y 1% anteriores

La clasificación de precipitación estima que "0" se refiere a una disolución transparente y que "10" se refiere a una mezcla que muestra una precipitación sustancial fácilmente visible a simple vista.

Tal observación demuestra que en los intervalos de concentración sometidos a prueba, los fenómenos de precipitación se vieron afectados sustancialmente por la concentración de desoxicolato. Para determinar el efecto del pH sobre la precipitación, se midió el pH de las disoluciones, tal como se indica en la tabla 2, demostrando que el pH de las disoluciones fue sustancialmente el mismo, especialmente para las disoluciones al 1% y al 2%. La solubilidad acuosa inversa del desoxicolato de sodio, donde una disolución más diluida (el 0,5% o el 1%) proporciona más precipitación que una disolución más concentrada (2%), es una observación sorprendente y también evidencia que los fenómenos de precipitación no están directamente relacionados con el pH, porque el pH de las disoluciones volvió a ser el mismo sustancialmente, especialmente para las disoluciones al 1% y al 2%.

Tabla 2

% p/v de desoxicolato de sodio	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
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 consiguiente, esta invención proporciona que se inhibe la sorprendente precipitación de disoluciones diluidas, del 0,4% a menos del 2% (p/v), de sal de ácido desoxicólico, en la medida que tales disoluciones son útiles para inyecciones subcutáneas, al aumentar el pH de la disolución.

Ejemplo 2.

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

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

2. Se preparó una composición isotónica de desoxicolato de sodio sin alcohol bencílico utilizando la forma de ácido libre, concretamente, ácido desoxicólico, tal como sigue.

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

Se añadió 1,0 g de ácido desoxicólico (DCA) a la disolución justo después de preparar una disolución básica con 70 ml de agua, 142 mg de fosfato de sodio dibásico anhidro y 267 µl de NaOH 10 M. El API tardó aproximadamente 20 minutos en entrar en disolución. El pH de la disolución fue de 11,1. Se sabía que la adición rápida de HCl producía algo de precipitación, por lo que se añadieron lentamente 225 µl de HCl 1 M para llevar la disolución a un pH de 8,3. Se permitió que la disolución se mezclara durante 15 minutos adicionales. Tras enrasar a 100 ml con agua, se encontró que la osmolalidad era de 51 mOsm. La adición de 859 mg de NaCl elevó la osmolalidad hasta 305 mOsm.

La disolución así preparada pudo liofilizarse opcionalmente para proporcionar un producto liofilizado que pudo reconstituirse mediante la adición de la cantidad apropiada de agua estéril. Por consiguiente, esta invención también proporciona productos liofilizados de las disoluciones divulgadas en el presente documento.

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

Los resultados de la sección a (anterior) no se ampliaron a escala perfectamente cuando se multiplicaron por diez. Se añadieron a 900 ml de agua, 1,4 g de fosfato de sodio dibásico anhidro, 8,6 g de NaCl y 2,7 ml de NaOH 10 M. Luego se añadieron 10,0 g de DCA y se permitió que se mezclara hasta la transparencia durante 30 minutos. El pH de la disolución fue de 10,4. Se añadieron lentamente 1,5 ml de HCl 1 M y se permitió que se mezclara durante 5 minutos. El pH final fue de 8,1. Tuvieron que agregarse 20 µl adicionales de NaOH 10 M para llevar la disolución a un pH de 8,3. Tras enrasar a 1000 ml con agua, la osmolalidad fue de 314 mOsm.

Basándose en las observaciones del cambio del pH durante la adición de HCl 1 M, se determinó que para lotes de 1000 ml a API 10 mg/ml, solo debe añadirse inmediatamente 1,0 ml de HCl 1 M y luego valorarse lentamente con pequeños volúmenes de ácido. El orden de adición sugerido para 1000 ml de API 10 mg/ml se explica resumidamente en la tabla 3.

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

Se añadieron 0,50 g de ácido desoxicólico (DCA) a la disolución justo después de preparar una disolución básica con 70 ml agua, 142 mg de fosfato de sodio dibásico anhidro y 134 µl de NaOH 10 M. El API tardó aproximadamente 20 minutos en entrar en disolución. El pH fue de 10,7. Se sabía que la adición rápida de HCl producía algo de precipitación, por lo que se añadieron lentamente 115 µl de HCl 1 M para llevar la disolución a un pH de 8,3. Se permitió que la disolución se mezclara durante 15 minutos adicionales. Tras enrasar a 100 ml con agua, se encontró que la osmolalidad era de 39 mOsm. La adición de 859 mg de NaCl elevó la osmolalidad hasta 294 mOsm.

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

Los resultados de la sección c (anterior) no se ampliaron a escala perfectamente cuando se multiplicaron por diez. Se añadieron a 900 ml de agua, 1,4 g de fosfato de sodio dibásico anhidro, 8,6 g de NaCl y 1,3 ml de NaOH 10 M. Luego se añadieron 5,0 g de DCA y se permitió que se mezclara hasta la transparencia durante 30 minutos. El pH fue de 8,6. Después de añadir solo 350 µl de HCl 1 M, el pH bajó hasta 8,0. Tuvieron que añadirse 25 µl adicionales de NaOH 10 M para llevar la disolución a un pH de 8,4. Tras enrasar a 1000 ml con agua, la osmolalidad fue de 305 mOsm. Basándose en las observaciones del cambio del pH durante la adición de HCl 1 M, se determinó que para lotes de 1000 ml a API 5 mg/ml, la disolución debe valorarse lentamente con pequeños volúmenes de HCl 1 M. El orden de adición sugerido para 1000 ml de 5 mg/ml se explica resumidamente en la tabla 3.

Tabla 3

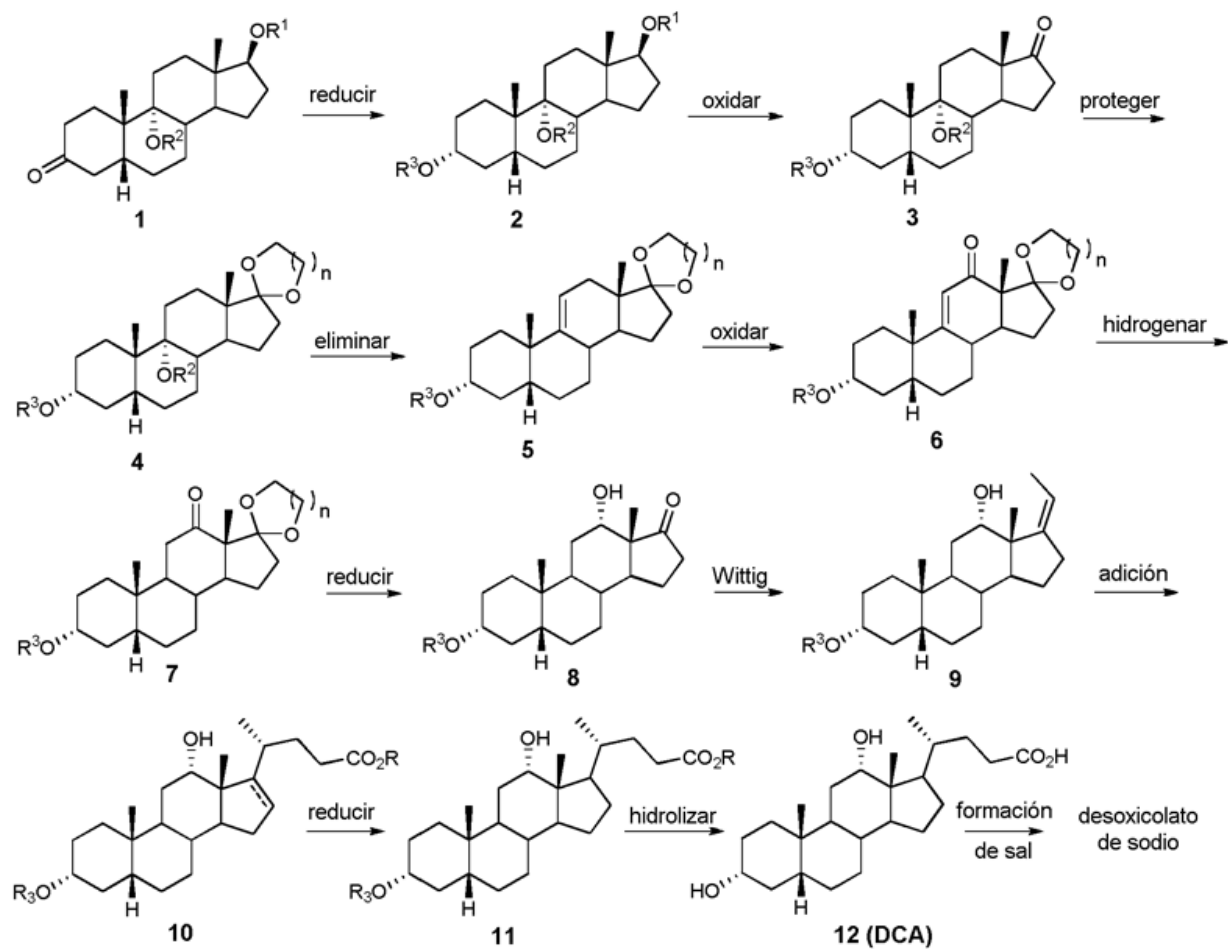
Concentración de API	Fosfato de sodio dibásico anhidro	NaOH 10 M	DCA	NaCl	HCl 1 M	pH
10 mg/ml	1,4 g	2,7 ml	10,0 g	8,6 g	1,0 ml + adición incremental	8,3

ES 2 738 500 T3

					hasta pH final	
5 mg/ml	1,4 g	1,3 ml	5,0 g	8,6 g	adición incremental hasta pH final	8,3

Lista de realizaciones

- 5 Realización 1. Una composición farmacéutica acuosa estable frente a la precipitación que consiste esencialmente en desde el 0,4% p/v hasta el 1% p/v de una sal de ácido desoxicólico y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y en la que dicha composición se mantiene a un pH de desde 8,2 hasta 8,5.
- 10 Realización 2. La composición de la realización 1, en la que dicha sal de ácido desoxicólico está presente en una cantidad de desde el 0,5% p/v hasta el 1% p/v.
- Realización 3. La composición de la realización 1 o la realización 2, en la que dicha sal de ácido desoxicólico está presente en una cantidad del 0,5% p/v.
- 15 Realización 4. La composición de la realización 1 o la realización 2, en la que dicha sal de ácido desoxicólico está presente en una cantidad del 1% p/v.
- Realización 5. La composición de cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en la que dicho excipiente es un disolvente, un tampón, un conservante, un adyuvante de liofilización, o cualquier combinación de los mismos.
- 20 Realización 6. La composición de la realización 5, en la que dicho excipiente es un disolvente, tal como agua estéril.
- Realización 7. La composición de la realización 5, en la que dicho excipiente es un conservante, tal como alcohol bencílico.
- 25 Realización 8. La composición de la realización 7, en la que dicho conservante es alcohol bencílico al 0,9%.
- Realización 9. La composición de la realización 1, en la que dicha composición tiene un pH de 8,3.
- 30 Realización 10. La composición de cualquiera de las realizaciones 1 a 9, en la que dicha composición es una composición inyectable.
- Realización 11. La composición de la realización 10, en la que dicha composición es una composición inyectable por vía subcutánea.
- 35 Realización 12. La composición de cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en la que dicha sal es una sal de metal alcalino.
- Realización 13. La composición de la realización 12, en la que dicha sal de metal alcalino es sodio.
- 40 Realización 14. La composición de una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, en la que el ácido desoxicólico se sintetiza según el siguiente esquema:



REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica acuosa estable a la precipitación que consiste esencialmente en una disolución acuosa estéril tamponada a un pH de 8,3; el 0,5% p/v o el 1% p/v de desoxicolato de sodio; y el 1% de cloruro de sodio.
2. Composición según la reivindicación 1, que consiste esencialmente en una disolución acuosa estéril tamponada a un pH de 8,3; el 0,5% p/v de desoxicolato de sodio; y el 1% p/v de cloruro de sodio.
- 10 3. Composición según la reivindicación 1, que consiste esencialmente en una disolución acuosa estéril tamponada a un pH de 8,3; el 1% p/v de desoxicolato de sodio; y el 1% p/v de cloruro de sodio.
4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha composición es una composición inyectable.
- 15 5. Composición según la reivindicación 4, en la que dicha composición es una composición inyectable por vía subcutánea.



Figura 1



Figura 2

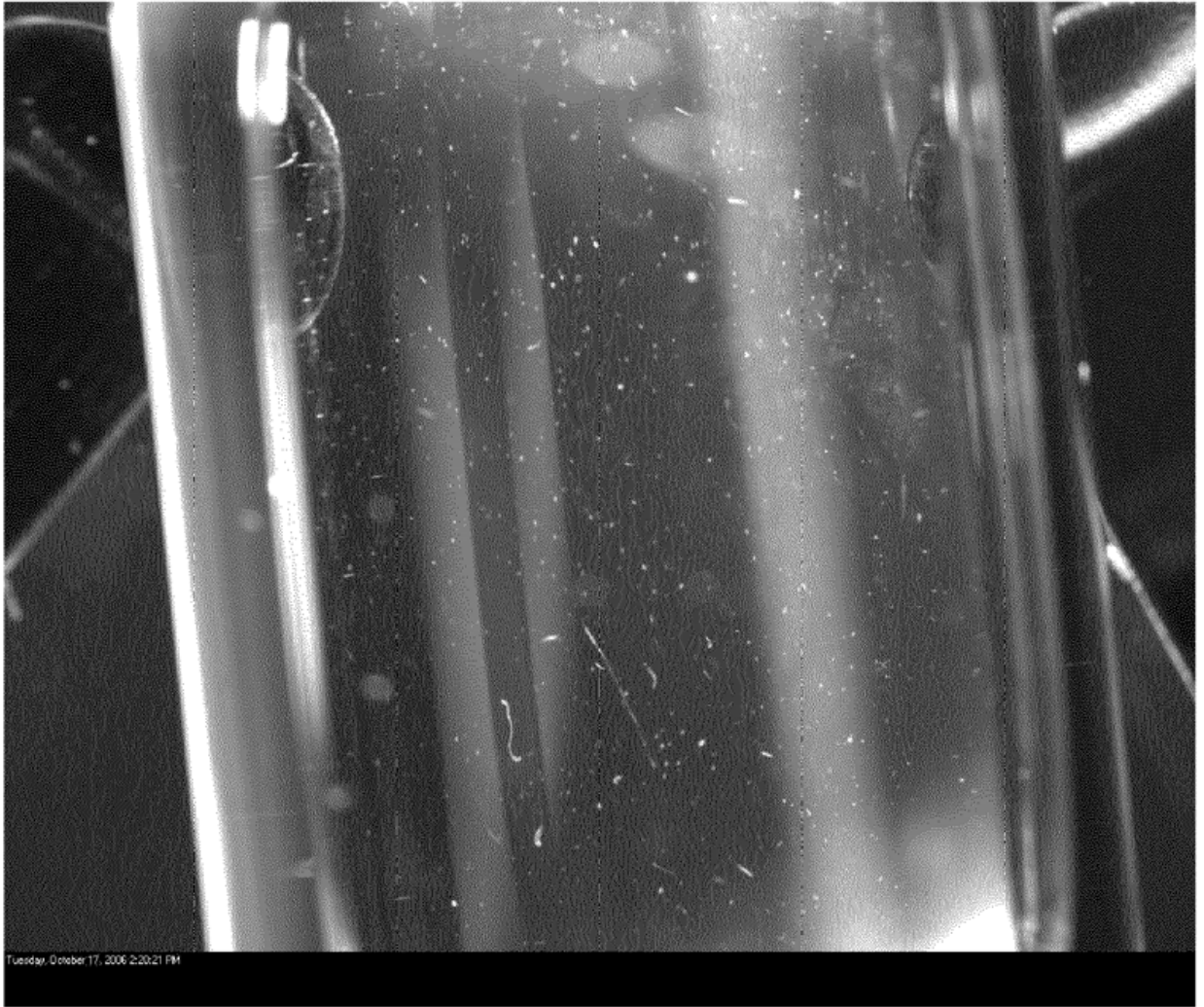


Figura 3

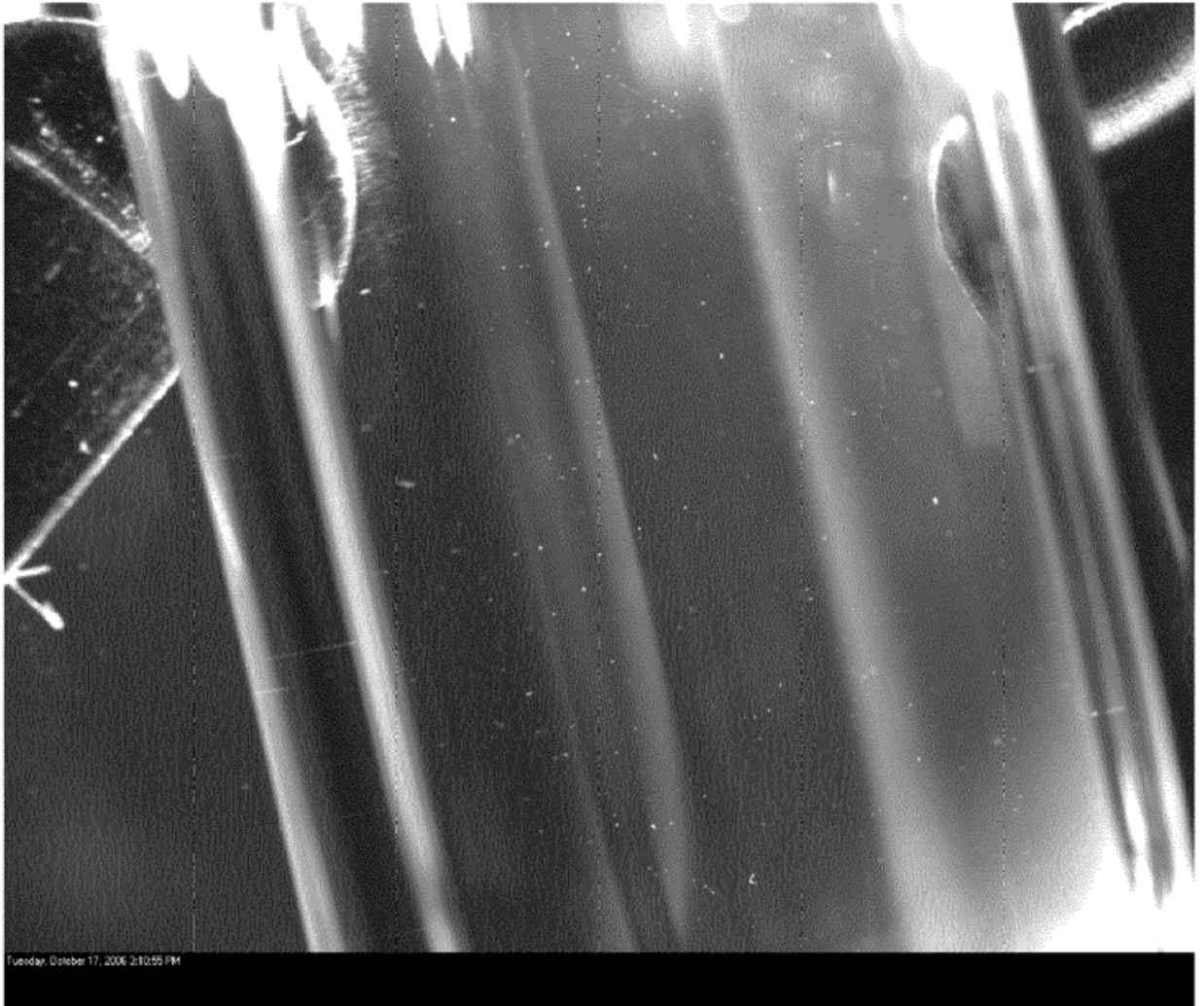


Figura 4