

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 901 427**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 47/69 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2017 PCT/KR2017/014727**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2018 WO18111000**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2017 E 17880335 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.11.2021 EP 3556349**

54 Título: **Preparación líquida parenteral que comprende un compuesto de carbamato**

30 Prioridad:

14.12.2016 KR 20160170389

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

22.03.2022

73 Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
221, Pangyoyeok-ro Bundang-gu Seongnam-si
Gyeonggi-do 13494, KR**

72 Inventor/es:

**BAEK, MYOUNG KI;
LEE, JI HYE y
CHOI, SO YOUNG**

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 2 901 427 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).

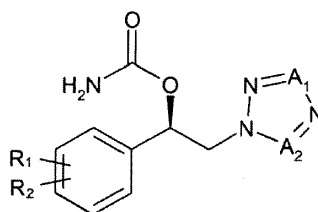
DESCRIPCIÓN

Preparación líquida parenteral que comprende un compuesto de carbamato

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una formulación líquida parenteral que comprende como ingrediente activo un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1 o un isómero del mismo, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y un derivado de ciclodextrina:

[Fórmula 1]



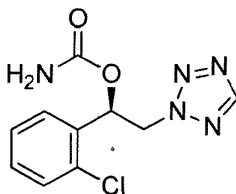
donde,

- 10 R₁, R₂, A₁ y A₂ son como se definen en este documento.

Antecedentes

- 15 Los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior y los métodos para prepararlos se describen en detalle en las publicaciones PCT núms. WO 2006/112685 A1, WO 2010/150946 A1 y WO 2011/046380 A2, cuyas descripciones se incorporan aquí por referencia. Una realización específica de los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior es el éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico del ácido carbámico de la siguiente Fórmula 2:

[Fórmula 2]



Se sabe que los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior son anticonvulsivos eficaces para su uso en enfermedades del sistema nervioso central.

- 20 Las formulaciones orales de los compuestos son adecuadas para la administración repetida durante un período de tratamiento prolongado para asegurar una concentración uniforme de ingrediente activo en la sangre.

- 25 Sin embargo, en situaciones de emergencia en las que se han presentado síntomas de epilepsia, la administración oral a los pacientes puede no ser apropiada como primeros auxilios. En particular, los pacientes con crisis epilépticas parciales suelen tener dificultades para controlar los síntomas. Debido a esto, muchos pacientes con epilepsia necesitan tomar más de un anticonvulsivo al día. Además, cuando el medicamento que se está tomando se cambia repentinamente a otro medicamento o se suspende repentinamente, no solo pueden reaparecer los síntomas, sino que también puede seguir una convulsión irruptiva, que es una emergencia.

- 30 El estado persistente de epilepsia es una enfermedad emergente que puede causar efectos secundarios graves y, por lo tanto, se requiere un juicio y tratamiento rápidos de la condición del paciente. En el estado persistente de epilepsia, cuanto mayor sea la duración de la convulsión, mayor será la resistencia a los medicamentos y el daño nervioso, por lo que cuanto antes se inicie el tratamiento, mejor será el efecto del tratamiento y es más probable que mejore el pronóstico. El tratamiento generalmente consiste en asegurar las vías respiratorias, mantener la respiración y la circulación y administrar un fármaco mediante una formulación inyectable. Por tanto, ha existido la necesidad de formulaciones líquidas farmacéuticas parenterales capaces de mantener el tratamiento en pacientes con epilepsia que no pueden tomar el fármaco por vía oral.
- 35

Se conocen varios métodos para preparar soluciones inyectables que contienen alcohol bencílico, etanol, tensioactivos, emulsionantes y similares con el fin de mejorar la solubilidad del ingrediente activo en agua para inyección. Sin embargo, el alcohol bencílico y los tensioactivos pueden provocar efectos secundarios no deseados. Por ejemplo, el polisorbato 80, a solas o en combinación con alcohol bencílico, puede actuar como un potente inhibidor cardíaco y causar hipertensión

y cáncer (Fairchild, E.J., R.J. Lewis, Jr. y R.L. Tatken (1977), "Registry of Toxic Effects of Chemical Substances" (Registro de efectos tóxicos de sustancias químicas), edición de 1977, volumen II. DHEW Publ. No. (NIOSH) 78-104-B.). Además, la administración parenteral de alcohol bencílico implica enrojecimiento, dolor, daño tisular, hemólisis, muerte y muchos otros efectos secundarios (Gershanik J, Boecler B, Ensley H, McCloskey S, George W. "The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning" (El síndrome de jadeo y la intoxicación por alcohol bencílico), New England Journal of Medicine 1982; 307 (22): 1384-8). Además, cuando un compuesto se disuelve en un disolvente orgánico a una concentración alta, el compuesto puede precipitar durante el almacenamiento a largo plazo.

Las ciclodextrinas son hidrocarburos cíclicos derivados del almidón y poseen una cavidad central hidrófoba (lipófila) y una superficie exterior hidrófila. Hay varias estructuras de ciclodextrina diferentes en la naturaleza, y las más comunes son alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina, cada una de las cuales consiste en 6, 7 y 8 unidades de glucopiranosas, respectivamente. Las ciclodextrinas pueden estabilizar un fármaco mediante la formación reversible de un complejo soluble en agua con el fármaco, pero se sabe que la formación de complejos de inclusión no es posible o el rendimiento es bajo en muchos fármacos. Además, su uso como inyección está limitado debido a su limitada solubilidad y efectos secundarios tales como la toxicidad renal (T. Irie y K. Uekama, "Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation," Aplicaciones farmacéuticas de ciclodextrinas. III. Cuestiones toxicológicas y evaluación de la seguridad", J. Pharm. Sci., 86 (2), 147-162 (1997)).

Por lo tanto, con respecto a los compuestos de carbamato de la fórmula 1 o 2 anterior, existe la necesidad de desarrollar una formulación líquida sin usar un disolvente orgánico de un alcohol tal como el alcohol bencílico o un tensioactivo altamente tóxico tal como el polisorbato 80 que puede causar efectos secundarios, y que se puedan administrar por vía parenteral a pacientes que no pueden tomar fármacos por vía oral, aumentando la solubilidad en agua de los compuestos anteriores y mejorando la estabilidad de almacenamiento.

Descripción de la invención

Problema por resolver

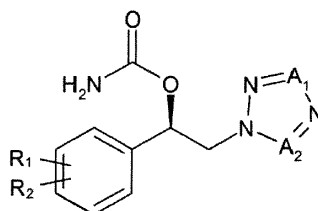
Por consiguiente, la presente invención está destinada a proporcionar una formulación líquida parenteral que contiene los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 o 2 anterior como ingrediente activo y que no contiene alcohol bencílico ni un tensioactivo en absoluto, en la que dicha formulación tiene suficiente solubilidad incluso sin aplicar calor y tiene una excelente estabilidad en almacenamiento.

Solución técnica al problema

Los autores de la presente invención han encontrado que la adición de un derivado de ciclodextrina aumenta la solubilidad del compuesto de carbamato de la Fórmula 1 o 2 anterior como ingrediente activo en una solución acuosa en un grado inesperado. Los presentes inventores también han encontrado que la adición de un derivado de ciclodextrina no solo mejora la solubilidad del ingrediente activo en agua, sino que también mejora la estabilidad en almacenamiento de la formulación líquida parenteral así obtenida.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación líquida parenteral que comprende como ingrediente activo un compuesto de carbamato de la Fórmula 1 siguiente o un isómero del mismo, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y un derivado de ciclodextrina:

[Fórmula 1]



donde,

cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 , halo-alquilo C_1-C_8 , tioalcoxi C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8 ; y

uno de A_1 y A_2 es CH, y el otro es N.

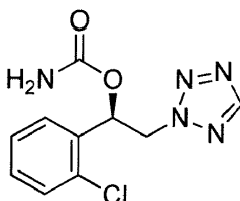
Según una realización de la presente invención, en la Fórmula 1 anterior, cada uno de R_1 y R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C_1-C_8 .

En una realización, el haloalquilo C_1-C_8 es perfluoroalquilo.

Según otra realización de la presente invención, el compuesto de carbamato de la Fórmula 1 anterior es el éster (R)-

1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico del ácido carbámico de la Fórmula 2 siguiente:

[Fórmula 2]



Los derivados de ciclodextrina de la presente invención son 2-hidroxiopropil-ciclodextrina o sulfobutil éter-ciclodextrina.

5 En una realización de la presente invención, la preparación líquida parenteral contiene los compuestos de carbamato de Fórmula 1 en una concentración de 0,5 a 20 mg/ml.

En una realización de la presente invención, la razón en peso de los compuestos de carbamato de Fórmula 1 a los derivados de ciclodextrina es de 1:5 a 1:40, o de 1:10 a 1:30, o de 1:15 a 1:30.

10 En una realización de la presente invención, la formulación contiene éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico de ácido carbámico y 2-hidroxiopropil-ciclodextrina en la razón en peso de 1:5 a 1:40.

En una realización de la presente invención, la formulación contiene éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico de ácido carbámico y sulfobutil éter-ciclodextrina en la proporción en peso de 1:5 a 1:40.

15 La presente invención también proporciona una formulación líquida parenteral según las reivindicaciones, que comprende como ingrediente activo los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior o un isómero de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y un derivado de ciclodextrina, para uso como anticonvulsivo.

20 Según una realización de la presente invención, la formulación líquida parenteral se usa para el tratamiento de ansiedad, depresión, convulsiones, epilepsia, migraña, trastorno bipolar, abuso de drogas, tabaquismo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), obesidad, trastornos del sueño, dolor neuropático, accidente cerebrovascular, trastornos cognitivos, neurodegeneración y espasmo muscular.

La presente invención también proporciona una composición inyectable que comprende la formulación líquida parenteral según las reivindicaciones.

25 La presente invención también proporciona un método para preparar una formulación líquida parenteral según las reivindicaciones, que comprende mezclar los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior y los derivados de ciclodextrina en un disolvente.

Efecto de la invención

30 La formulación líquida parenteral de acuerdo con la presente invención se puede administrar por vía parenteral y con inmediatez a pacientes que no pueden tomar por vía oral los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 o 2 anterior, de modo que el fármaco se puede suministrar rápidamente. En particular, la respuesta inmediata como una inyección es muy deseable en una emergencia. Además, dado que no se requiere el proceso de absorción, la concentración en sangre del ingrediente activo se puede obtener de forma precisa y rápida.

35 Además, la formulación líquida parenteral según la presente invención puede aumentar significativamente la solubilidad del ingrediente activo en una solución acuosa debido al derivado de ciclodextrina, reduciendo así el volumen de dosis requerido y presentando una estabilidad de almacenamiento muy alta. Además, dado que no se usa un disolvente orgánico de tipo alcohol, tal como el alcohol bencílico, o un tensioactivo altamente tóxico, tal como el polisorbato 80, la formulación líquida parenteral según la presente invención no causa efectos secundarios, lo que es ventajoso en cuanto a seguridad.

Breve descripción de los dibujos

40 La Figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de la solubilidad por saturación del éster (R) -1- (2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico de ácido carbámico según la concentración de ciclodextrina evaluada en el Ejemplo Experimental 1.

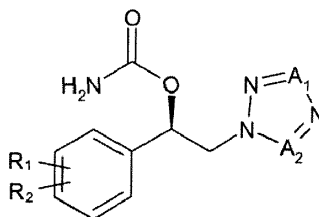
Realizaciones específicas para llevar a cabo la invención

A continuación, se describirá en detalle la presente invención.

La presente invención se refiere a una formulación líquida parenteral que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de carbamato de la Fórmula 1 siguiente o un isómero del mismo, o una sal, solvato o hidrato

farmacéuticamente aceptable del mismo; y un derivado de ciclodextrina:

[Fórmula 1]



donde,

- 5 cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, tioalcoxi C₁-C₈ y alcoxi C₁-C₈; y

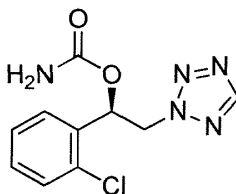
uno de A₁ y A₂ es CH, y el otro es N.

En una realización de la presente invención, en la Fórmula 1 anterior, R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₈.

- 10 En una realización, el haloalquilo C₁-C₈ es perfluoroalquilo.

En una realización, el compuesto de carbamato de la Fórmula 1 anterior es el éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico del ácido carbámico de Fórmula 2 la siguiente:

[Fórmula 2]



- 15 El término "compuesto" o "ingrediente activo" es un concepto que abarca no solo el compuesto en sí, sino también sus isómeros, o sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables en conjunto. Por consiguiente, como se usa en este documento, el compuesto de carbamato de la Fórmula 1 anterior se refiere no solo al compuesto sino también a sus isómeros, o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. Asimismo, como se usa en este documento, el compuesto de carbamato de la Fórmula 2 anterior se refiere no solo al éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico del ácido carbámico, sino también a sus isómeros, o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 20 Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior incluyen independientemente acetato, bencenosulfonato, benzoato, bitartrato, acetato de calcio, camsilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolil arsanilato, hexilresorcinato, hidravamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidrogenocarbonato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato o hemisuccinato, sulfato o hemisulfato, tanato, tartrato, oxalato o hemitartrato, teoclato, trietyoduro, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, amonio, tetrametilamonio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

- Una persona con experiencia normal en la técnica de síntesis de compuestos podría haber preparado fácilmente los compuestos de carbamato de las fórmulas 1 y 2 anteriores usando compuestos conocidos o compuestos que se pueden preparar fácilmente a partir de ellos. En particular, los métodos para preparar los compuestos de la Fórmula 1 anterior se describen en detalle en las publicaciones PCT núms. WO 2006/112685 A1, WO 2010/150946 A1 y WO 2011/046380 A2, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia. Los compuestos de la Fórmula 1 anterior se pueden sintetizar químicamente mediante cualquiera de los métodos descritos en los documentos anteriores, pero los métodos son simplemente ilustrativos, y el orden de la operación unitaria y similares pueden cambiarse selectivamente si es necesario. Por tanto, los métodos anteriores no pretenden limitar el alcance de la invención.

- 40 Sin embargo, la solubilidad de los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 o 2 anterior en una solución acuosa no está a un nivel que pueda prepararse como una inyección. Por tanto, no es fácil preparar una preparación inyectable para administrar una dosis alta al cuerpo humano.

La formulación líquida parenteral según la presente invención comprende los ingredientes activos y derivados de ciclodextrina anteriores. Los tipos de ciclodextrinas incluyen alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina. Los derivados de ciclodextrina incluyen (1) ciclodextrinas alquiladas, específicamente metil-, dimetil-, trimetil- y etil-ciclodextrinas; (2) ciclodextrinas hidroxialquiladas, específicamente hidroxietil-, hidroxipropil- y dihidroxipropil-ciclodextrinas; (3) etil carboximetil ciclodextrina; (4) sulfato, sulfonato y sulfoalquil ciclodextrinas, específicamente ciclodextrina sulfato, ciclodextrina sulfonato y sulfobutil éter-ciclodextrina; (5) ciclodextrinas poliméricas o combinaciones de las mismas. Preferiblemente, el derivado de ciclodextrina puede ser una hidroxialquil-ciclodextrina o sulfoalquil-éter-ciclodextrina, más específicamente 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD o HPCD, nombre comercial: Cavitron) o sulfobutil éter-β-ciclodextrina (SAE- β-CD o SAE-CD, nombre comercial: Captisol). En una realización, el derivado de ciclodextrina puede ser sulfobutil éter-7-β-ciclodextrina. Como son más seguros y tienen una mayor solubilidad en el cuerpo humano, pueden usarse como inyecciones (S. Gould y R. C. Scott, "2-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP-beta-CD): a toxicology review," Food Chem Toxicol., 43 (10), 1451-1459 (2005)). La sulfoalquil éter ciclodextrina puede estar en forma de una sal de metal alcalino.

El ingrediente activo y el derivado de ciclodextrina forman un complejo de inclusión tal que el ingrediente activo está total o parcialmente presente dentro del derivado de ciclodextrina.

El contenido de los compuestos de carbamato de la fórmula 1 o 2 anterior en la formulación líquida parenteral puede variar dependiendo de la aplicación de la preparación, pero está en el rango de aproximadamente 0,5 a 20 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 1 a 15 mg/ml. en la composición total.

La formulación líquida parenteral puede contener el compuesto de Fórmula 1 no contenido en el complejo de inclusión además del compuesto de Fórmula 1 contenido en el complejo de inclusión.

El contenido de derivados de ciclodextrina en la formulación líquida parenteral también puede variar dependiendo de la aplicación de la preparación, pero la razón en peso de los compuestos a los derivados de ciclodextrina es de aproximadamente 1:2 a 1:50, o 1:5 a 1:40, o 1:10 a 1:30, o 1:15 a 1:30.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la formulación líquida parenteral de la presente invención puede contener éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico de ácido carbámico de Fórmula 2 y 2-hidroxipropil -β-ciclodextrina en la razón en peso de 1:5 a 1:40, o 1:10 a 1:30, o 1:15 a 1:30. Según otra realización de la presente invención, la formulación líquida parenteral de la presente invención puede contener éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico de ácido carbámico y sulfobutil éter-β-ciclodextrina sal de metal alcalino en la razón en peso de 1:5 a 1:40, o 1:10 a 1:30, o 1:15 a 1:30.

En una realización, la formulación líquida puede comprender de 0,1 a 1,5% en peso del compuesto de Fórmula 1 y de 2,5 a 45% en peso del derivado de ciclodextrina. Más específicamente, la formulación puede comprender del 0,25 al 1,0% en peso del compuesto de Fórmula 1 y del 7,5 al 30% en peso del derivado de ciclodextrina.

La formulación líquida significa una preparación en la que el ingrediente activo se disuelve en un disolvente tal como agua. La formulación líquida parenteral puede ser una formulación inyectable. Se puede utilizar agua estéril como disolvente cuando éste es agua. La solución salina, el tampón PBS, el agua isotónica, la solución de lactato de Ringer, la dextrosa al 5% en agua y similares se pueden utilizar como disolvente distinto del agua. Se pueden utilizar de forma adecuada disolventes conocidos utilizados en la fabricación de medicamentos.

La formulación líquida parenteral puede contener además un aditivo. Se puede utilizar de forma adecuada cualquier aditivo que se utilice habitualmente en la formulación líquida parenteral en el campo de las preparaciones farmacéuticas. Específicamente, los aditivos incluyen agentes isotónicos, estabilizantes, tampones, conservantes y similares.

Los ejemplos de agentes isotónicos incluyen azúcares tales como glucosa, sorbitol y manitol, cloruro de sodio y similares.

Los ejemplos de estabilizantes incluyen sulfito de sodio y similares.

Además, la formulación líquida parenteral tiene un pH adecuado para la administración al cuerpo humano sin añadir un agente de ajuste del pH, y no se observa ningún cambio de pH significativo en las condiciones de almacenamiento. Por tanto, se puede añadir o no un agente de ajuste del pH a la formulación líquida parenteral. Si no se añade el agente de ajuste del pH, el proceso de fabricación se puede simplificar y es ventajoso que no haya necesidad de considerar la compatibilidad con el agente de ajuste del pH. Los tampones utilizables incluyen un tampón de borato, un tampón de fosfato, un tampón de citrato, un tampón de tartrato y similares.

Los ejemplos de conservantes incluyen parabenos (metil, etil, propil y butil parabeno), sales sódicas de parabenos, sorbato de potasio, benzoato de sodio y ácido sórbico.

La formulación líquida parenteral se puede preparar disolviendo el ingrediente activo, el derivado de ciclodextrina y opcionalmente un aditivo en un disolvente. El orden de mezcla de los ingredientes mencionados anteriormente no es crítico, pero preferiblemente primero se disuelve el derivado de ciclodextrina en el disolvente y luego se añaden el ingrediente activo y los aditivos restantes.

La solución resultante se puede someter a esterilización por filtración utilizando un filtro de membrana o a esterilización mediante un método de esterilización presurizado a alta temperatura utilizando un autoclave. Más preferiblemente, se usa esterilización por filtración.

5 El líquido obtenido después de la esterilización se introduce en la ampolla de inyección y se sella mediante una purga cuidadosa de nitrógeno o un gas inerte, evitando así la formación de productos de descomposición oxidativa.

La formulación líquida parenteral se puede utilizar como anticonvulsivo y se puede utilizar para el tratamiento de ansiedad, depresión, convulsión, epilepsia, migraña, trastorno bipolar, abuso de drogas, tabaquismo, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), obesidad, trastornos del sueño, dolor neuropático, accidente cerebrovascular, trastornos cognitivos, neurodegeneración y espasmo muscular.

10 La dosis de los compuestos de carbamato de Fórmula 1 o 2 para la prevención, el alivio o el tratamiento de las enfermedades anteriores puede variar típicamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, el peso corporal y el estado metabólico del sujeto. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" para un paciente individual se refiere a una cantidad del compuesto activo suficiente para lograr un efecto terapéutico. Específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención es de 50 a 500 mg, 50 a 400 mg, 50 a 300 mg,
15 100 a 400 mg, 100 a 300 mg, 50 a 200 mg o 100 a 200 mg, basada en la forma libre y la administración una vez al día a seres humanos. La cantidad terapéuticamente eficaz es preferiblemente de 50 a 300 mg, más preferiblemente de 50 a 200 mg.

La formulación líquida parenteral de la presente invención se puede administrar por vía parenteral, y específicamente, se puede administrar mediante inyección intravenosa, inyección subcutánea, inyección muscular, inyección intraperitoneal, administración endotelial, administración tópica, administración intranasal, administración intravaginal, administración intrapulmonar y administración rectal. Preferiblemente, se puede administrar mediante inyección intravenosa. La vía de administración puede variar dependiendo del estado general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza del estado del tratamiento y el ingrediente activo seleccionado.

25 Específicamente, la presente invención proporciona una composición de inyección que comprende la formulación líquida parenteral anterior.

La formulación líquida parenteral tiene la ventaja de administrar el 100% de la dosis del ingrediente activo al cuerpo de una manera consistente y predecible, diferente a las formulaciones orales.

30 El uso y la dosificación de la formulación líquida parenteral farmacéutica de la presente invención se determinan dependiendo del sexo, la edad y otras condiciones, el estado de enfermedad y similares del paciente. En una realización, la formulación líquida parenteral de la presente invención se puede administrar en una dosis única o en dosis múltiples. Específicamente, se puede administrar de una a tres veces al día a intervalos de 8 a 24 horas en una sola dosis, y la dosis y el intervalo se pueden ajustar según sea necesario.

35 La formulación líquida parenteral de acuerdo con la presente invención se puede administrar por vía parenteral con inmediatez a pacientes que no pueden tomar por vía oral los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 o 2 anterior, de modo que el fármaco se puede suministrar rápidamente. En particular, la respuesta inmediata como una inyección es muy deseable en una emergencia. Además, dado que no se requiere el proceso de absorción, se puede obtener la concentración en sangre del ingrediente activo de forma precisa y rápida.

40 Además, el derivado de ciclodextrina en la formulación líquida parenteral según la presente invención puede aumentar la solubilidad del ingrediente activo en una solución acuosa, reduciendo así el volumen de dosis requerido y mostrando una alta estabilidad de almacenamiento. Además, dado que no se usa un disolvente orgánico de tipo alcohol, tal como el alcohol bencílico, o un tensioactivo altamente tóxico, tal como el polisorbato 80, la formulación líquida parenteral según la presente invención no causa efectos secundarios, lo que es ventajoso en cuanto a seguridad.

Ejemplos

Ejemplo de preparación: Síntesis de éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico del ácido carbámico

45 Se preparó éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico de ácido carbámico (el compuesto de Fórmula 2, aquí en lo sucesivo denominado "el compuesto de ensayo") de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de Preparación 50 de la publicación PCT nº WO 2010/150946.

Ejemplo 1: Preparación de una formulación líquida parenteral

50 Se disolvieron 225 g de cada uno de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (nombre comercial: Cavitrón) y sal sódica de sulfobutil éter-β-ciclodextrina (nombre comercial: Captisol), como compuestos de ciclodextrina, en 1 L de agua para inyección para preparar soluciones de ciclodextrina del 22,5% (W/V). Mientras se mezclaba cada solución a temperatura ambiente, se añadieron 10 g de éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico de ácido carbámico a cada solución. La mezcla se mezcló hasta que los ingredientes activos se disolvieron por completo y luego la solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Se obtuvo una solución diluible y visualmente clara. La solución se esterilizó

mediante filtración a través de un filtro de 0,22 μm (membrana hidrófila de fluoruro de polivinilideno Durapore) y luego se cargó en la ampolla de inyección mediante purga de gas nitrógeno, seguido de sellado.

Ejemplo experimental 1: Determinación de la solubilidad en saturación según la concentración de derivado de ciclodextrina

5 Se disolvieron cada uno de 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (nombre comercial: Cavitron) y sal sódica de sulfobutil éter- β -ciclodextrina (nombre comercial: Captisol), como compuestos de ciclodextrina, en agua para inyección a varias concentraciones como se muestra en la Tabla 1. A esto se le añadió una cantidad en exceso de éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico de ácido carbámico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Luego, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana para eliminar la materia insoluble, y se midió la cantidad de éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico de ácido carbámico en el filtrado mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento, mediante la cual se calculó la solubilidad en saturación. La columna usada en este experimento fue una columna C18 de 75 x 4,6 mm, 3,5 μm , y la fase móvil fue una solución mixta de 20% en volumen de acetonitrilo y 80% en volumen de tampón fosfato 10 mM (pH 3,0). El caudal fue de 2,0 ml/min y la detección se realizó a 215 nm.

15 Como ejemplo comparativo, se midió la solubilidad en saturación del éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico del ácido carbámico al que no se había añadido compuesto de ciclodextrina a temperatura ambiente.

Los valores de solubilidad de saturación calculados se muestran en la Tabla 1, y los mismos resultados se muestran gráficamente en la Figura 1.

[Tabla 1] Solubilidad en saturación del éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico del ácido carbámico a diversas concentraciones de derivados de ciclodextrina

Concentraciones de derivados de ciclodextrina (% p/v)	Cavitron	Captisol
	Solubilidad (mg/mL)	Solubilidad (mg/mL)
0 (Ejemplo comparativo)	1,8	1,8
5	5,5	6,7
10	13,2	12,8
15	19,8	18,0
20	27,9	24,5
30	38,6	32,5
40	49,5	45,1

20 Como se muestra en la Tabla 1, cuando se añadió el compuesto de ciclodextrina, la solubilidad del éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico del ácido carbámico etilo mejoró significativamente en comparación con el ejemplo comparativo en el que no se añadió el compuesto de ciclodextrina. Se entendió que la solubilidad mejorada fue resultado de que el compuesto anterior formaba un complejo de inclusión estable con el derivado de ciclodextrina. Además, la solubilidad del compuesto aumentó en proporción a la cantidad de compuesto de ciclodextrina utilizado.

Ejemplo experimental 2: Determinación de la solubilidad en saturación según el cambio de pH

30 Se midió la solubilidad del éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico del ácido carbámico en diversas condiciones de disolvente acuoso (agua): (1) agua purificada, (2) solución de ácido clorhídrico pH 1 y (3) solución tampón de fosfato de pH 3 a 8. Específicamente, se colocaron aproximadamente 50 mg de éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico de ácido carbámico en un vial de vidrio adecuado y se añadieron 15 ml de disolvente. La mezcla se agitó lentamente a temperatura ambiente durante 12 horas en un agitador rotatorio para alcanzar el equilibrio. Se transfirieron dos muestras de cada disolvente acuoso a un microtubo, se centrifugaron y se midió el pH tomando el sobrenadante. Después de la dilución con solución diluida para análisis, se analizó la concentración usando cromatografía líquida de alta resolución en las mismas condiciones que en el Ejemplo Experimental 1 anterior.

35

[Tabla 2] Solubilidad en saturación del éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico del ácido carbámico según el cambio de pH

Solución acuosa	PH final	Concentración de éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico del ácido carbámico		
		Solución de ensayo 1	Solución de ensayo 2	Media
Solución de ácido clorhídrico pH 1	-	1.94	1.97	1.95
Solución tampón de fosfato de pH 3,0	3.1	1.87	1.86	1.87
Solución tampón de fosfato de pH 5,0	5.0	1.91	1.91	1.91
Solución tampón de fosfato de pH 6,5	6.6	1.86	1.86	1.86
Solución tampón de fosfato pH 8.0	8.0	1.80	1.82	1.81
Agua purificada	6.2	1.80	1.81	1.80

5 Como se muestra en la Tabla 2 anterior, la solubilidad del éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico de ácido carbámico no se vio muy afectada por el cambio de pH. Esto significa que incluso si no se añade un agente de ajuste del pH en particular en la preparación de la formulación líquida parenteral de la presente invención, se puede lograr la estabilidad. Por lo tanto, el proceso de fabricación se puede simplificar y es ventajoso que no sea necesario considerar la compatibilidad con el agente de ajuste del pH.

Ejemplo experimental 3: confirmación de la estabilidad durante el almacenamiento

10 La formulación líquida que contiene 10 mg/ml de éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il)etílico de ácido carbámico preparada en el Ejemplo 1 se almacenó a temperatura ambiente durante 6 meses, y se midió el cambio del contenido del compuesto de ensayo usando cromatografía líquida de alta resolución en las mismas condiciones que en el Ejemplo Experimental 1. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3] Estabilidad de las formulaciones líquidas parenterales durante 6 meses a temperatura ambiente

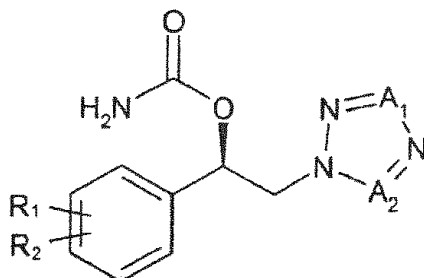
	Cavitron	Captisol
Concentración inicial	10 mg/mL	10 mg/mL
1 mes, contenido (%)	99,8%	102,5%
3 meses, contenido (%)	100,7%	105,1%
6 meses, contenido (%)	100,4%	105,2%

15

REIVINDICACIONES

1. Una formulación líquida parenteral que comprende como ingrediente activo un compuesto de carbamato de la Fórmula 1 siguiente o un isómero del mismo, o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; y un derivado de ciclodextrina que es 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina o sulfobutil éter- β -ciclodextrina:

5 [Fórmula 1]



donde,

cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, tioalcoxi C₁-C₈ y alcoxi C₁-C₈; y

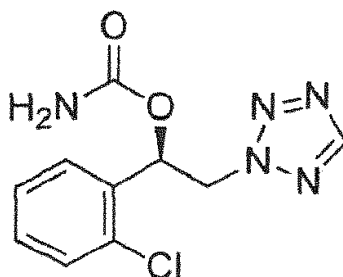
10 uno de A₁ y A₂ es CH, y el otro es N,

donde la razón en peso de ingrediente activo a derivado de ciclodextrina es de 1:5 a 1:40.

2. La formulación líquida parenteral según la reivindicación 1, donde cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₈.

15 3. La formulación líquida parenteral según la reivindicación 1, donde el compuesto de carbamato de Fórmula 1 es éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il) del ácido carbámico de la Fórmula 2 siguiente:

[Fórmula 2]



4. La formulación líquida parenteral según la reivindicación 1, que contiene los compuestos de carbamato de Fórmula 1 en una concentración de 0,5 mg/ml a 20 mg/ml.

20 5. La formulación líquida parenteral según la reivindicación 1, que se utiliza como anticonvulsivo.

6. La formulación líquida parenteral según la reivindicación 1, que se utiliza en el tratamiento de ansiedad, depresión, convulsiones, epilepsia, migraña, trastorno bipolar, abuso de drogas, tabaquismo, trastorno hiperactividad con déficit de atención (TDAH), obesidad, trastornos del sueño, dolor neuropático, accidente cerebrovascular, trastornos cognitivos, neurodegeneración y espasmo muscular.

25 7. Una composición para inyección que comprende una formulación líquida parenteral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una formulación líquida parenteral para uso según la reivindicación 5 o 6.

8. Un método para preparar una formulación líquida parenteral según la reivindicación 1, que comprende mezclar un un compuesto de carbamato de Fórmula 1 como se define en la reivindicación 1 y un derivado de ciclodextrina que es 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina o sulfobutil éter- β -ciclodextrina en un disolvente.

30 9. El método para preparar una formulación líquida parenteral según la reivindicación 8, en el que el compuesto de carbamato de Fórmula 1 es el éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il)ético del ácido carbámico de la Fórmula 2 siguiente:

[Fórmula 2]

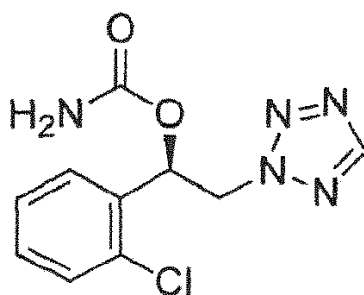


Figura 1

