

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 778 673**

51 Int. Cl.:

A61K 31/277	(2006.01) A61K 47/12	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)	
A61K 9/00	(2006.01)	
A61P 25/06	(2006.01)	
A61P 9/00	(2006.01)	
A61P 9/06	(2006.01)	
A61P 9/10	(2006.01)	
C07C 255/42	(2006.01)	
A61K 47/20	(2006.01)	
A61K 47/18	(2007.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2016 PCT/CA2016/050425**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2016 WO16165014**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2016 E 16779363 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3283067**

54 Título: **Salas altamente solubles de un inhibidor de los canales de calcio de fenilalquilamina de corta acción y usos de las mismas**

30 Prioridad:

14.04.2015 US 201562147427 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.08.2020

73 Titular/es:

**MILESTONE PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
1111 Dr. Frederik-Philips Boulevard, Suite 420
Saint-Laurent, Québec H4M 2X6, CA**

72 Inventor/es:

MAGUIRE, MARTIN P.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 778 673 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

Sales altamente solubles de un inhibidor de los canales de calcio de fenilalquilamina de corta acción y usos de las mismas

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 5 La invención se refiere a sales que incluyen un compuesto de fenilalquilamina que exhiben una solubilidad sorprendentemente alta en solución acuosa. Las sales de la presente invención son antagonistas validados de los canales de calcio de tipo L y proporcionan una nueva plataforma terapéutica para el tratamiento de arritmias cardíacas, tales como taquicardia supraventricular paroxística, angina estable y migrañas.

Arritmia cardíaca

- 10 La arritmia cardíaca, o ritmo cardíaco anormal, es provocada por la excitación y la conducción anormales en el corazón. Un latido cardíaco normal está regulado por el nodo sinoauricular (SA), una colección de células incrustadas dentro de la aurícula derecha proximal a la vena cava superior. En condiciones fisiológicas sanas, el nodo SA inicia espontáneamente potenciales de acción a intervalos regulares y propaga estas señales electroquímicas desde la aurícula derecha a la aurícula izquierda. Cada uno de los pulsos coordinados induce una afluencia de iones calcio (Ca^{2+}) en las fibras de cardiomiocitos del nodo SA a través de canales de calcio dependientes de la tensión, lo que en última instancia permite que el tejido muscular cardíaco se contraiga y expulse sangre desde las aurículas hacia los ventrículos. Esta señal se propaga posteriormente al nodo auriculoventricular (AV), que propaga el potencial de acción a los ventrículos derecho e izquierdo. Esta señal desencadena una afluencia de calcio extracelular, que a su vez facilita la contracción de los cardiomiocitos ventriculares y la expulsión de sangre del corazón a la circulación.
- 20 La coordinación precisa de estos eventos es vital para mantener un latido regular, y la actividad aberrante de este sistema de conducción electroquímica da lugar a una arritmia. Una arritmia recurrente con un inicio y una terminación bruscos se designa como paroxística. Los síntomas de taquicardia supraventricular paroxística (PSVT) incluyen episodios de palpitaciones regulares y paroxísticas con inicio y terminación repentinos (Blomstrom-Lundqvist et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 42:1493-531). Los mecanismos de señalización que subyacen a la PSVT incluyen el inicio y la propagación de potenciales de acción a lo largo de los nodos accesorios que provocan contracciones anormales de los cardiomiocitos que interfieren con el flujo sanguíneo coordinado de la aurícula al ventrículo. La forma más común de PSVT es la taquicardia reentrante nodal AV (AVNRT), un trastorno caracterizado por el desarrollo de tejido conductor proximal al nodo AV. Este tejido forma un bucle cerrado, conocido como circuito de reentrada, que permite que los potenciales de acción se propaguen circularmente por todo el corazón en lugar de hacerlo de forma lineal.
- 25 Como resultado, los pacientes experimentan palpitaciones rápidas y frecuencias cardíacas gravemente elevadas. Los episodios de taquicardia van acompañados a menudo de una disminución de la presión arterial, que puede inducir mareos o desmayos. Se estima que la PSVT afecta a más de 1,7 millones de pacientes tratables en los Estados Unidos, y se informa de más de 89.000 casos nuevos anualmente. Sorprendentemente, muchos de estos pacientes no exhiben otros signos de enfermedad cardiovascular. Los episodios de PSVT pueden ser inducidos por diversos factores, incluidos estrés físico y psicológico, infección, anemia, menstruación y embarazo (Lee, et al., *Curr. Probl. Cardiol.*, 2008, 33:467-546).

Modos Actuales de Tratamiento

- Actualmente existen varias modalidades terapéuticas disponibles para los pacientes de PSVT. Sin embargo, estas plataformas generalmente sufren de varias deficiencias, siendo la principal de ellas la invasividad o la ineficiencia. Los
- 40 pacientes pueden frecuentar la sala de emergencias para una intervención inmediata durante un episodio, pero esta estrategia solo proporciona un alivio temporal. Este tipo de pacientes puede continuar experimentando episodios de taquicardia a lo largo de sus vidas. Pacientes que sufren episodios crónicos de PSVT pueden tener las fibras nodales que propagan potenciales de acción anómalos ablacionadas con el fin de interrumpir permanentemente el mecanismo que subyace a las contracciones irregulares de los cardiomiocitos. Este procedimiento requiere generalmente que se
- 45 inserte un tubo de catéter en la garganta del paciente con el fin de acceder al corazón, en donde se suministra un pulso de baja tensión de electricidad al tejido de señalización aberrante. Este proceso es altamente invasivo, y los pacientes a menudo temen someterse a esta forma de tratamiento.

- Alternativamente, pacientes que sufren PSVT crónica pueden tomar medicamentos orales para ayudar a atenuar la gravedad o reducir la frecuencia de los episodios de arritmia. Los bloqueadores de los canales de calcio representan
- 50 una clase de compuestos que es funcionalmente bien adecuada para mejorar los síntomas de la taquicardia, ya que estos compuestos son capaces de reducir la afluencia de calcio extracelular a los cardiomiocitos, lo cual conduce finalmente a la contracción muscular. Ejemplos frecuentes de antagonistas de los canales de calcio incluyen verapamilo y diltiazem, que son ambos inhibidores potentes de la afluencia de calcio y se utilizan ampliamente para

tratar la PSVT. Sin embargo, a pesar del uso generalizado de estos agentes terapéuticos, los pacientes que toman estos medicamentos pueden continuar experimentando episodios de taquicardia.

3-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo, mostrado más adelante en la Fórmula I, es otro ejemplo de agente de bloqueo de los canales de calcio (documento CA 2 693 627 A1).

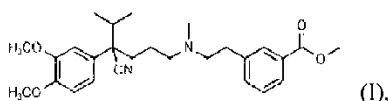
Actualmente no existe un producto terapéutico comercialmente disponible que puede ser administrado por sí mismo durante un episodio de PSVT con el fin de aliviar los síntomas durante el episodio. Si bien los bloqueadores de los canales de calcio proporcionan una estrategia validada para terminar este tipo de episodios, el desarrollo de un producto de este tipo es un desafío debido al perfil farmacocinético preciso necesario para aliviar rápidamente los síntomas sin potenciar la toxicidad mediada por el objetivo. Un producto terapéutico deseable debe tener la capacidad de infusión rápida en el torrente sanguíneo de un paciente en una cantidad terapéuticamente efectiva y, por lo tanto, terminar rápidamente un episodio de PSVT. El fármaco debe ser metabolizado e inactivado posteriormente de manera rápida para que se establezca una frecuencia cardíaca en reposo normal. Las formulaciones actuales de bloqueadores de los canales de calcio están diseñadas para la administración oral. El paso de estos compuestos al tracto gastrointestinal y el consiguiente metabolismo que se produce dificulta la entrada rápida de estos fármacos en el torrente sanguíneo y hace que el perfil farmacocinético ideal sea inaccesible. En cambio, estos fármacos se liberan en una escala de tiempo más lenta vía la absorción a través del epitelio intestinal, lo que retrasa su acceso al tejido muscular cardíaco defectuoso.

La invención descrita en esta memoria proporciona una estrategia innovadora para el tratamiento de arritmias cardíacas, tales como PSVT. La presente invención incluye una formulación novedosa de un bloqueador de los canales de calcio que permite el suministro rápido del compuesto activo al torrente sanguíneo con el fin de alcanzar concentraciones máximas en plasma de pacientes con PSVT a los pocos minutos de la administración. Esto facilita la terminación rápida de episodios de PSVT. La formulación proporciona un beneficio adicional, debido a que el bloqueador activo del canal de calcio se metaboliza e inactiva rápidamente después de alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. Este perfil farmacocinético es ideal para un fármaco que puede tratar la PSVT inmediatamente durante un episodio. La formulación de la presente invención representa, por lo tanto, un nuevo paradigma terapéutico para fijar como objetivo la señalización cardíaca defectuosa de manera precisa y rápida.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de una solución acuosa que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de una sal de un antagonista de los canales de calcio para uso en el tratamiento de angina estable, migraña, y arritmia cardíaca, tales como la PSVT. Las sales de la presente invención se formulan para la administración nasal, lo que representa una ruta de administración que no ha sido explotada previamente para tratar la PSVT. Uno de los desafíos asociados con la administración nasal es el límite volumétrico impuesto por la cavidad nasal. La administración de aerosoles nasales se limita generalmente a aproximadamente 150 a 200 μL , más allá de lo cual la solución líquida comienza a penetrar en la garganta. Esto, a su vez, impone un límite en la cantidad de un agente farmacéuticamente activo que puede suministrarse al revestimiento epitelial de la cavidad nasal. Las sales de la presente invención exhiben una solubilidad sorprendentemente alta en solución acuosa, que permite el desarrollo de soluciones líquidas concentradas que pueden suministrar cantidades terapéuticamente efectivas del agente activo al epitelio nasal. La administración nasal del agente activo es beneficiosa para lograr un perfil farmacocinético ideal, ya que la capacidad del compuesto terapéutico de atravesar la mucosa nasal y entrar rápidamente en el torrente sanguíneo hace que el fármaco sea capaz de fijar rápidamente como objetivo la señalización defectuosa en el tejido muscular. Las nuevas formulaciones descritas en esta memoria representan un nuevo régimen terapéutico para aliviar los síntomas de angina estable, migraña y arritmia cardíaca, tal como la PSVT, durante un episodio.

Realizaciones de la invención incluyen una composición acuosa formulada para la administración nasal que contiene una sal acetato o metanosulfonato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula

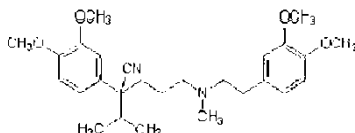


o un racemato o enantiómero del mismo, en donde el compuesto I, o el racemato o enantiómero del mismo, se disuelve en la composición acuosa a una concentración de entre 150 mg/mL y 600 mg/mL.

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

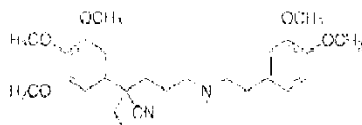
También se describen en esta memoria composiciones acuosas formuladas para la administración nasal que contiene una sal o una base libre de un compuesto seleccionado de:

verapamilo (2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil-metilamino]-2-propan-2-ilpentanonitrilo), representado por la fórmula

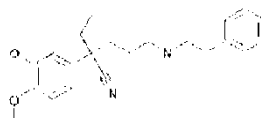


5

galopamilo (5-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil-metilamino]-2-propan-2-il-2-(3,4,5-trimetoxifenil)pentanonitrilo), representado por la fórmula



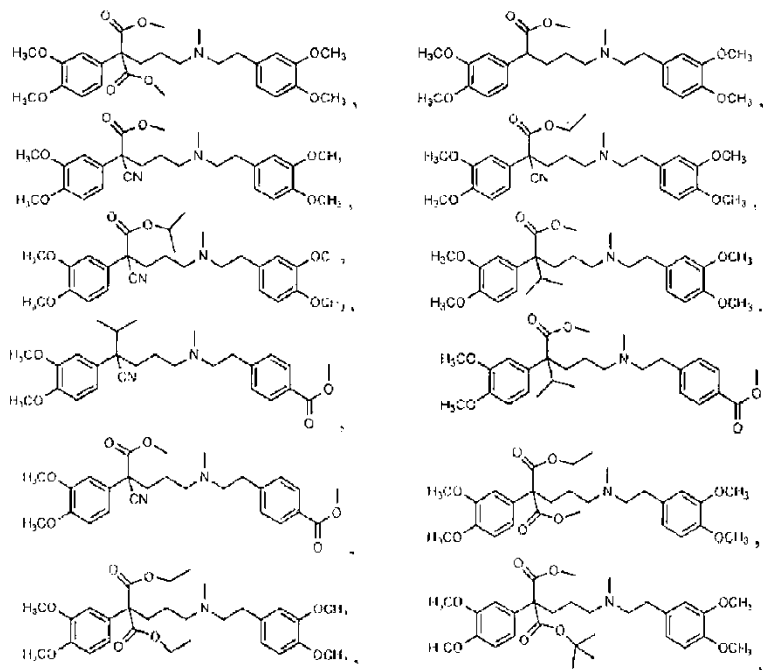
y devapamilo (2-(3,4-dimetoxifenil)-2-isopropil-5-((m-metoxifenetil)metilamino)valeronitrilo), representado por la fórmula

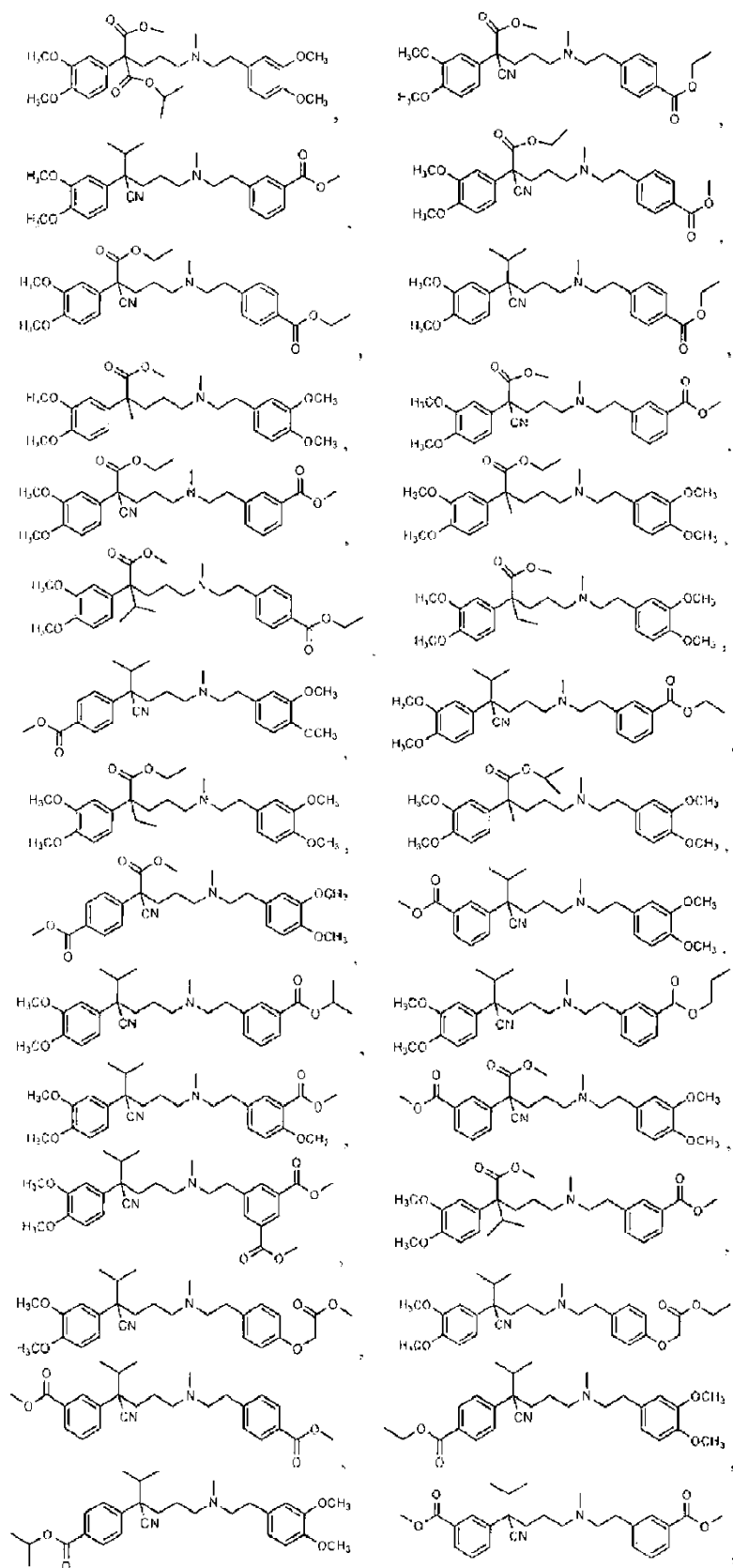


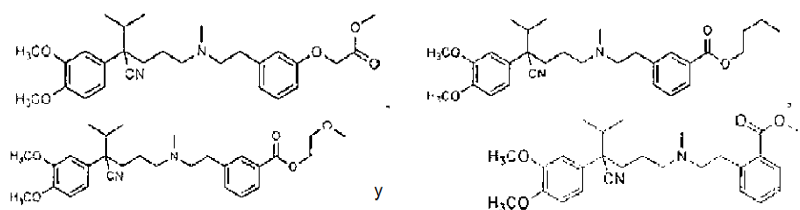
o un racemato o enantiómero del mismo, en donde el compuesto se disuelve en la composición acuosa a una concentración de entre 150 mg/mL y 600 mg/mL.

En realizaciones preferidas, el compuesto que se disuelve en la composición acuosa es el enantiómero S del compuesto I.

La divulgación incluye una composición acuosa formulada para la administración nasal que contiene una sal farmacéuticamente aceptable o base libre de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

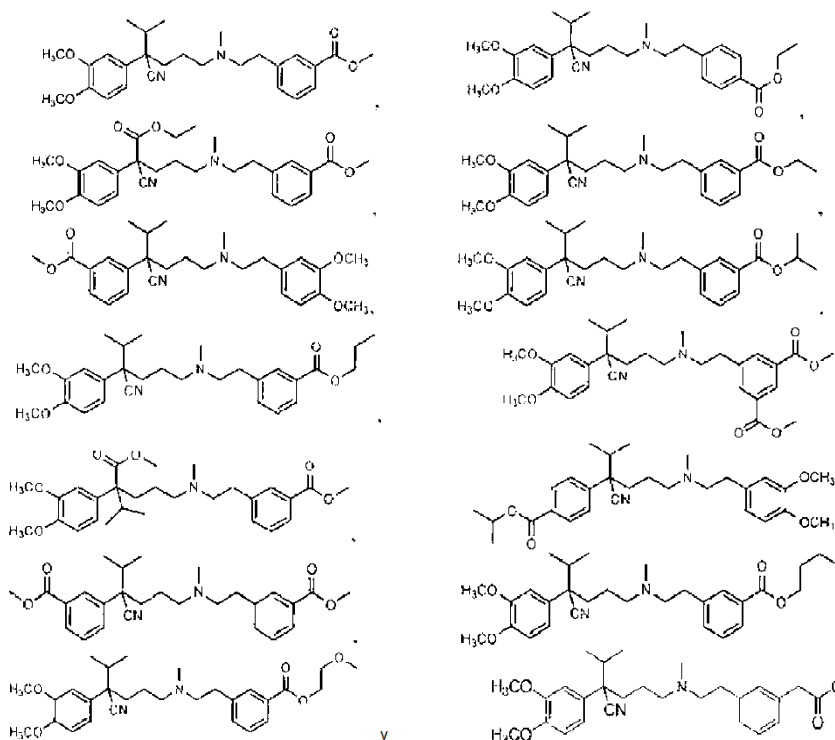






o un racemato o enantiómero del mismo, en donde el compuesto se disuelve en la composición acuosa a una concentración de entre 150 mg/mL y 600 mg/mL.

- 5 La divulgación incluye una composición acuosa formulada para la administración nasal que contiene una sal farmacéuticamente aceptable o base libre de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



o un racemato o enantiómero del mismo, en donde el compuesto se disuelve en la composición acuosa a una concentración de entre 150 mg/mL y 600 mg/mL.

En realizaciones particulares, la concentración del compuesto que se disuelve en la solución acuosa es de aproximadamente 350 mg/mL. En realizaciones alternativas, la concentración del compuesto que se disuelve en la solución acuosa es de aproximadamente 450 mg/mL. En determinados casos, la composición acuosa de la presente invención incluye de 40% a 85% (p/v) de agua. En realizaciones adicionales de la invención, la composición acuosa tiene un pH de $4,5 \pm 1,5$.

Realizaciones de la presente invención incluyen la composición acuosa de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la composición acuosa contiene compuesto I y entre 0,5 y 1,5 equivalentes molares de ácido acético con respecto al compuesto. Realizaciones alternativas de la presente invención incluyen la composición acuosa de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la composición acuosa contiene compuesto I y entre 0,5 y 1,5 equivalentes molares de ácido metanosulfónico con respecto al compuesto.

En determinados casos, la invención incluye la composición de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la composición contiene un agente quelante. En determinadas realizaciones, el agente quelante es un ácido aminopolarcarboxílico.

Realizaciones adicionales de la invención incluyen la composición de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la composición acuosa contiene ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

5 En otras realizaciones de la presente invención, la composición de cualquiera de las realizaciones anteriores incluye un agente de ajuste del pH seleccionado del grupo que consiste en ácido sulfúrico y ácido metanosulfónico. En realizaciones preferidas, el agente de ajuste del pH es ácido sulfúrico.

Realizaciones adicionales de la invención incluyen la composición de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la composición exhibe una viscosidad de entre 10 mPa*s y 70 mPa*s.

10 Aspectos adicionales de la invención incluyen la composición de una cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la composición incluye un excipiente farmacéuticamente aceptable. En realizaciones particulares de la invención, el excipiente se selecciona del grupo que consiste en polisorbato y propilenglicol.

15 Realizaciones de la invención también incluyen la composición de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde la solución acuosa que contiene la sal de compuesto I permanece homogénea a temperatura ambiente. En determinados casos, la solución acuosa que contiene la sal de compuesto I permanece homogénea a 10°C durante 4 días. En otros casos, la solución acuosa que contiene la sal de compuesto I permanece homogénea a 2-5°C durante 7 días.

20 La presente invención también incluye un sistema de administración nasal que contiene una composición de una cualquiera de las realizaciones anteriores en una forma de dosificación unitaria que contiene no más de cuatro dosis de pulverización de bomba individuales. En realizaciones alternativas, el sistema de administración nasal contiene la composición de cualquiera de las realizaciones anteriores en una forma de dosificación unitaria que contiene no más de dos dosis de pulverización de bomba individuales.

25 En otras realizaciones de la invención, la forma de dosificación unitaria del sistema de administración nasal está configurada para la administración de no más de 200 microlitros de la composición a cada una de las fosas nasales de un paciente. En formas alternativas de la invención, la forma de dosificación unitaria del sistema de administración nasal está configurada para la administración de no más de 150 microlitros de la composición a cada una de las fosas nasales de un paciente.

Realizaciones de la presente invención incluyen adicionalmente una composición que contiene la sal acetato de compuesto I. En realizaciones alternativas, la invención incluye una composición que contiene la sal metanosulfonato de compuesto I.

30 Realizaciones alternativas de la invención incluyen un método para potenciar la permeabilidad a través del epitelio nasal de una solución acuosa que contiene la sal acetato o la sal metanosulfonato de compuesto I formuladas como una solución de pulverización nasal, en donde la concentración de la sal de compuesto I es entre 150 y 600 mg/mL y el pH de la solución es $4,5 \pm 1,5$, incluyendo el método EDTA aproximadamente 5 mM en la solución de aerosol nasal.

35 Realizaciones adicionales de la invención incluyen una composición para uso en un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en arritmia cardíaca, angina estable y migraña, incluyendo el método la administración por vía nasal a un paciente en necesidad del mismo de una composición acuosa que contiene una sal acetato o metanosulfonato farmacéuticamente aceptable de compuesto I, en donde el compuesto se disuelve en la composición acuosa a una concentración entre 150 mg/mL y 600 mg/mL. En determinadas realizaciones, la enfermedad es arritmia cardíaca. En otras realizaciones, la enfermedad es angina estable. En realizaciones alternativas, la enfermedad es migraña. En realizaciones particulares, la arritmia cardíaca es PSVT, fibrilación auricular o taquicardia ventricular.

40 Realizaciones de la invención incluyen la composición para uso en un método de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el compuesto alcanza una concentración terapéuticamente efectiva en el plasma del paciente en el espacio de 3 a 5 minutos de la administración al paciente.

45 Realizaciones de la invención también incluyen la composición para uso en un método de cualquiera de las realizaciones anteriores, que incluye, además, administrar entre 150 microlitros y 200 microlitros de la composición acuosa al paciente.

Realizaciones preferidas de la invención incluyen la composición para uso en un método de cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el paciente es un ser humano.

Realizaciones adicionales de la invención incluyen el uso de la composición de una cualquiera de las realizaciones anteriores en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en arritmia cardíaca, angina estable y migraña. En determinadas realizaciones, la enfermedad es arritmia cardíaca. En otras realizaciones, la enfermedad es angina estable. En realizaciones alternativas, la enfermedad es migraña. En realizaciones particulares, la arritmia cardíaca es PSVT, fibrilación auricular o taquicardia ventricular.

La invención también incluye un método de preparar una solución formulada para la administración nasal a un paciente, en donde el método incluye las etapas de

- a. añadir una solución que contiene un primer ácido disuelto a la base libre del compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores para formar una mezcla;
- b. añadir a la mezcla una solución que contiene ácido etilendiaminotetraacético;
- c. calentar y agitar mecánicamente la mezcla resultante hasta que el compuesto se haya dispersado completamente dentro de la mezcla;
- d. ajustar el pH de la mezcla mediante la adición de una solución que contiene un segundo ácido disuelto a la mezcla; y
- e. diluir la mezcla de tal manera que la concentración final del compuesto en solución sea al menos 300 mg por 1 mililitro.

En determinadas realizaciones de la invención, el ácido primero disuelto se selecciona del grupo que consiste en ácido acético y ácido metanosulfónico.

En realizaciones particulares, el segundo ácido disuelto se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido sulfúrico y ácido metanosulfónico.

En realizaciones adicionales, el pH final de la solución está entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 5,0. En realizaciones preferidas, el pH final de la solución es aproximadamente 4,5.

Realizaciones de la invención también incluyen el método descrito anteriormente, en el que la solución que contiene la sal de compuesto I permanece homogénea a 10°C durante 4 días. En realizaciones alternativas, la solución que contiene la sal del compuesto I permanece homogénea a 2-5°C durante 7 días.

Definiciones

El término "taquicardia", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a una frecuencia cardíaca en reposo que se eleva con respecto a un estado normal.

"Arritmia cardíaca", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a una afección caracterizada por ritmos cardíacos anormales que son irregulares, demasiado rápidos, demasiado lentos o conducidos a través de una vía eléctrica anormal a través del corazón. Las arritmias cardíacas incluyen fibrilación auricular que se caracteriza por patrones de descarga eléctrica anormalmente rápidos que hacen que las aurículas se contraigan muy rápidamente, lo que afecta el bombeo eficiente de la sangre hacia los ventrículos. Las arritmias cardíacas también incluyen PSVT que se caracteriza por una frecuencia cardíaca rápida y regular que se origina en el tejido cardíaco por encima de los ventrículos. Las arritmias cardíacas también incluyen taquicardia ventricular que se caracteriza por un latido cardíaco rápido que se origina en las cámaras inferiores del corazón.

El término "angina", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a molestias en el pecho experimentadas debido a la enfermedad isquémica del corazón. La "angina estable" es la angina provocada principalmente por la arteriosclerosis.

El término "migraña", tal como se utiliza en esta memoria, es una enfermedad caracterizada por un dolor de cabeza recurrente que afecta típicamente a un lado de la cabeza, y a menudo va acompañado de náusea, vómitos o sensibilidad a la luz.

El término "excipiente", tal como se utiliza en esta memoria para describir cualquier otro ingrediente que no sea un compuesto activo (p. ej., uno que tiene la Fórmula I) descrito en esta memoria. Excipientes pueden incluir, por ejemplo: antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, recubrimientos, auxiliares de compresión, desintegrantes, colorantes (colores), emolientes, emulsionantes, cargas (diluyentes), formadores de película o recubrimientos, sabores, fragancias, deslizantes (potenciadores del flujo), lubricantes, conservantes, tintas de impresión, sorbentes, agentes de suspensión o dispersantes, edulcorantes o aguas de hidratación. Excipientes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a: hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), estearato de calcio, croscarmelosa, polivinilpirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropil celulosa,

hidroxipropil metilcelulosa, lactosa, estearato de magnesio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulosa, metil parabeno, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propil parabeno, palmitato de retinilo, goma laca, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa sódica, citrato de sodio, almidón glicolato de sodio, sorbitol, almidón (maíz), ácido esteárico, ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, vitamina A, vitamina E, vitamina C y xilitol. Excipientes adicionales pueden incluir, sin limitación, polisorbato, propilenglicol, hidroxipropil β -ciclodextrina, citrato de trietilo, cloruro de benzalconio y *N*-dodecil- β -D-maltósido.

Tal como se utiliza en esta memoria, un "agente quelante" es una molécula capaz de formar al menos dos enlaces químicos con un catión metálico con el fin de formar un complejo.

Tal como se utiliza en esta memoria, un "ácido aminopolicarboxílico" es una molécula que incluye al menos una amina y al menos dos grupos funcionales ácido carboxílico. Los ácidos carboxílicos de un ácido aminopolicarboxílico pueden desprotonarse y existir en forma aniónica como grupos carboxilato. Ejemplos de ácidos aminopolicarboxílicos incluyen, sin limitación, ácido iminodiacético (IDA), ácido nitrilotriacético (NTA), ácido pentético (DTPA), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido etilenglicoltetraacético (EGTA), ácido (1,2-bis(o-aminofenoxi)etano-*N,N,N',N'*-tetraacético) (BAPTA), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA) y ácido *N*-(*N*-(3-amino-3-carboxipropil)-3-amino-3-carboxipropil)azetidina-2-carboxílico (nicotianamina), entre otros.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "administración nasal" significa la absorción de un compuesto o una formulación farmacéuticamente aceptable de un compuesto poniendo en contacto el compuesto o la formulación con el epitelio nasal. Esto se puede lograr rociando el compuesto o la formulación en la cavidad nasal. De manera deseable, el compuesto es compuesto I, verapamilo, galopamilo o devapamilo.

Tal como se utiliza en esta memoria, una "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" de un compuesto de carácter básico farmacéuticamente activo se deriva del tratamiento del compuesto con un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables ilustrativas incluyen las derivadas del tratamiento del compuesto con ácido acético o ácido metanosulfónico.

Un "soporte farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un vehículo capaz de suspender o disolver el compuesto activo, y que tiene las propiedades de ser no tóxico y no inflamatorio en un paciente. Además, un soporte farmacéuticamente aceptable puede incluir un aditivo farmacéuticamente aceptable, tal como un conservante, antioxidante, fragancia, emulsionante, colorante o excipiente conocido o utilizado en el campo de la formulación de fármacos y que no interfiera significativamente con la efectividad terapéutica de la actividad biológica del agente activo, y que no sea tóxico para el paciente.

La expresión "formulación farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a una composición que incluye un soporte farmacéuticamente aceptable y un compuesto activo, p. ej., el compuesto de Fórmula I.

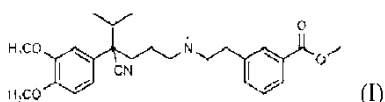
Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto activo que, cuando se administra a un paciente, reduce, elimina o previene uno o más síntomas de una arritmia cardíaca (tal como PSVT), angina estable o migraña. De manera deseable, una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación farmacéutica es una solución acuosa que contiene un compuesto de la invención (p. ej., un compuesto que tiene la Fórmula I) en un intervalo de concentraciones de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 600 mg/mL.

Estas definiciones y otras indicadas en la 16ª edición de The Manual Merck 1992 (Capítulo 25, págs. 461-498; Capítulo 25, págs. 498-507 y Capítulo 24, págs. 413-429) y Goodman y Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 11ª edición 2006 (Capítulo 34, págs. 899-908; Capítulo 31, págs. 823-824 y págs. 830-832; y Capítulo 32, págs. 845-846) se incorporan en esta memoria como referencia.

Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente Descripción Detallada y las Reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se derivó del sorprendente descubrimiento de que un bloqueador de canales de calcio previamente caracterizado podría formularse como una sal por adición de ácidos derivada del ácido acético o ácido metanosulfónico de manera que exhiba una solubilidad muy alta en solución acuosa. El compuesto de la presente invención incluye 3-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo, que se muestra a continuación en la Fórmula I.



Formulaciones previamente conocidas de los bloqueadores de los canales de calcio, tales como verapamilo y diltiazem, no proporcionan un alivio inmediato de la arritmia cardíaca, angina de pecho estable o migraña. Esto se debe, en parte, al perfil farmacocinético de estos fármacos según se formulan. Como agentes terapéuticos orales, estos compuestos penetran en el cuerpo a través del tracto gastrointestinal, en donde están sujetos a una degradación e inactivación mediada por ácidos o catalizada por enzimas. Estos compuestos penetran lentamente en el torrente sanguíneo a través de la absorción por el epitelio intestinal. Hasta la fecha, esta vía de administración ha obstaculizado la capacidad de estos fármacos para antagonizar rápidamente los canales de calcio dependientes de la tensión en el sitio de la señalización cardíaca desviada que subyace a la arritmia cardíaca tal como la PSVT. Como tal, estos fármacos se toman comúnmente como un régimen de tratamiento preventivo crónico y no se utilizan para el alivio inmediato de los síntomas de un episodio de estas enfermedades. Además, dado que la señalización de calcio también modula las contracciones normales del músculo cardíaco, el fármaco ideal para el tratamiento de un episodio de arritmia cardíaca, tal como la PSVT, se absorberá rápidamente y posteriormente se metabolizará y desactivará rápidamente para mitigar la inhibición de los canales de calcio objetivo. De hecho, los efectos secundarios comunes de las formulaciones orales de verapamilo y diltiazem incluyen la contractilidad atenuada de los cardiomiocitos y la conducción deprimida del nodo AV.

Sales acuosas solubles en agua

Compuesto I y otros bloqueadores de los canales de calcio, tales como verapamilo, galopamilo y devapamilo, así como enantiómeros y racematos de estos compuestos, pueden disolverse en solución acuosa y formularse para la administración nasal. La administración nasal ofrece una ventaja frente a la administración oral en el sentido de que el agente farmacéuticamente activo puede atravesar rápidamente el epitelio nasal y penetrar inmediatamente en el torrente sanguíneo. De esta manera, una vez que una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto activo está en el torrente sanguíneo, el compuesto puede interrumpir la señalización cardíaca aberrante en las fibras cardíacas anómalas y proporcionar al paciente un alivio de un episodio de arritmia cardíaca, angina estable o migraña una vez que haya comenzado. Después de persistir en la sangre durante un tiempo suficiente para restablecer la actividad adecuada de los cardiomiocitos, el compuesto se metaboliza y desactiva rápidamente, con el fin de evitar la exposición cardíaca prolongada y los efectos secundarios nocivos.

A pesar de los mecanismos de acción validados de compuesto I, verapamilo, galopamilo y devapamilo, la administración nasal requiere una alta concentración de un compuesto activo debido al límite volumétrico impuesto por la cavidad nasal. La administración de aerosoles nasales generalmente se limita a aproximadamente 150 a 200 μ L, más allá de los cuales la solución líquida comienza a penetrar en la garganta. Esto, a su vez, impone un límite en la cantidad de un agente farmacéuticamente activo que puede suministrarse al revestimiento epitelial de la cavidad nasal.

A la vista de la prevalencia de restos alifáticos aromáticos y saturados, junto con la falta de funcionalidad donante de enlaces iónicos o de hidrógeno, no era de esperar que el compuesto I, verapamilo, galopamilo o devapamilo, fuese fácilmente soluble en solución acuosa. Además, dado que una solución de uno de estos compuestos debe estar altamente concentrada para permitir el suministro de una cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco dentro del límite de volumen impuesto por la cavidad nasal, antes de la presente invención, no se sabía si esto podría lograrse.

Sorprendentemente, soluciones acuosas concentradas de compuesto I se podrían hacer mediante el tratamiento de este compuesto con ácidos orgánicos particulares con el fin de producir sales por adición de ácidos. El ácido metanosulfónico y el ácido acético fueron capaces de formar una solución salina con compuesto I con concentraciones suficientes para la administración nasal. Para la administración nasal, una solución acuosa deseable de compuesto I exhibirá una solubilidad de entre aproximadamente 150 mg/mL y 600 mg/mL (p. ej., 150 ± 25 mg/mL, 175 ± 25 mg/mL, 200 ± 25 mg/mL, 225 ± 25 mg/mL, 250 ± 25 mg/mL, 275 ± 25 mg/mL, 300 ± 25 mg/mL, 325 ± 25 mg/mL, 350 ± 25 mg/mL, 375 ± 25 mg/mL, 400 ± 25 mg/mL, 425 ± 25 mg/mL, 450 ± 25 mg/mL, 475 ± 25 mg/mL, 500 ± 25 mg/mL, 525 ± 25 mg/mL, 550 ± 25 mg/mL, 575 ± 25 mg/mL o 600 ± 25 mg/mL). Estas concentraciones corresponden a un porcentaje de agua entre 40% y 85% (p/v). Sorprendentemente, se descubrió que el ácido acético y el ácido metanosulfónico eran capaces, de hecho, de producir individualmente sales de compuesto I con alta solubilidad en solución acuosa. La alta solubilidad de las sales acetato y mesilato de compuesto I hace que estas sales sean especialmente adecuadas para la administración nasal, ya que las altas concentraciones de compuesto I alcanzables en estas formas de sal permiten el suministro de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto dentro de la limitación de volumen de la cavidad nasal. Dada la similitud en la estructura química entre el compuesto I y verapamilo,

galopamilo y devapamilo, así como los enantiómeros y los racematos de los mismos, se espera que estos compuestos sean igualmente solubles en las condiciones descritas en esta memoria.

Un método común de medir la eficacia de un agente terapéutico en la terminación de un episodio de una arritmia cardíaca, tal como la PSVT, es mediante el análisis de un electrocardiograma (ECG) registrado de un paciente que experimenta un episodio de este tipo. El patrón de un ECG describe la magnitud y el momento de la señalización eléctrica dentro del tejido cardíaco, y los pacientes que sufren un episodio de PSVT típicamente exhiben un perfil de ECG desviado que es consistente con la señalización aberrante en el corazón. Una de las características clave de la señalización cardíaca saludable es un retraso temporal entre el inicio de los potenciales de acción auricular y ventricular. Un retraso entre la señalización en las aurículas y los ventrículos es necesario para un bombeo eficiente de sangre. La señalización en las aurículas debe proceder primero, de modo que toda la sangre en las cámaras auriculares sea expulsada a los ventrículos antes de que los ventrículos se contraigan. Este retraso se captura gráficamente en un ECG como el segmento PR, que es el intervalo entre el comienzo de una onda P (correspondiente al inicio de la despolarización auricular) y el complejo QRS (correspondiente al inicio de la despolarización ventricular). Pacientes que sufren un episodio de PSVT experimentan típicamente un retraso reducido debido a la señalización cardíaca aberrante que hace que el tejido de los cardiomiocitos se contraiga de forma irregular (Basta, et al., *Cardiol. Clinics*, 1997, 587-598). Como tal, estos pacientes exhiben un segmento PR reducido cuando son controlados por análisis de ECG.

Se ha demostrado que un aumento de al menos 10% en el segmento PR de un ECG registrado de un paciente que padece una arritmia cardíaca se correlaciona bien con una terminación del episodio de PSVT. Por ejemplo, se ha demostrado que una dosis terapéutica de verapamilo administrado por vía intravenosa a pacientes que sufren un episodio de PSVT induce una prolongación de la PR de al menos 10%, que se correlacionó con una eficacia del 85 - 90% para terminar el episodio de PSVT (Reiter et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1982, 711-720). También se ha demostrado que la administración intravenosa de tecadenosona es capaz de inducir la terminación de la PSVT con una eficacia de aproximadamente el 86% (32 de 37 pacientes tratados experimentaron alivio de un episodio de PSVT). Este resultado se correlacionó con una prolongación media de la PR de 8,5%. Colectivamente, estos datos indican que es de esperar que un agente terapéutico capaz de inducir una prolongación de la PR de al menos aproximadamente el 10% sea efectivo para terminar un episodio de PSVT en un paciente. Se han realizado experimentos en los que soluciones de la invención que contienen la sal acetato disuelta del compuesto I se administraron por vía nasal a pacientes que padecen un episodio de PSVT. Las soluciones que se administraron a los pacientes contenían concentraciones variables de la sal acetato de compuesto I. Durante el estudio, se administró una solución que contenía una concentración particular de la sal acetato de compuesto I a un paciente que experimentaba un episodio de PSVT, y el paciente fue controlado por electrocardiografía durante toda la duración del experimento. La administración de soluciones de la sal acetato de compuesto I que contiene 60 mg o más del compuesto I fue capaz de inducir una prolongación media de la PR de más del 10% en pacientes que experimentaron un episodio de PSVT. Los resultados de estos experimentos demuestran que una dosis que contiene 60 mg de compuesto I contiene una cantidad de compuesto I que es terapéuticamente efectiva para terminar un episodio de PSVT. Otras dosis preferibles de un compuesto descrito en esta memoria, tal como compuesto I, verapamilo, galopamilo o devapamilo, incluyen dosis que varían de 15 mg a 140 mg del compuesto activo (p. ej., 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, etc.).

Una solución acuosa que contiene la sal acetato o metanosulfonato de un compuesto descrito en esta memoria, tal como compuesto I, verapamilo, galopamilo o devapamilo, exhibe un intervalo de viscosidades particulares. En determinadas realizaciones, la viscosidad de una solución de este tipo puede variar de 10 mPa*s a 70 mPa*s (p. ej., 10 mPa*s, 15 mPa*s, 20 mPa*s, 25 mPa*s, 30 mPa*s, 35 mPa*s, 40 mPa*s, 45 mPa*s, 50 mPa*s, 55 mPa*s, 60 mPa*s, 65 mPa*s o 70 mPa*s). Por ejemplo, una solución que contiene una sal de compuesto I a una concentración de 315 mg/mL exhibió una viscosidad de entre aproximadamente 16,515 mPa*s a aproximadamente 37,505 mPa*s. En otro ejemplo, una solución que contiene una sal de compuesto I a una concentración de 360 mg/mL exhibió una viscosidad de entre aproximadamente 25,645 mPa*s y aproximadamente 63,105 mPa*s.

Potenciador de la permeación

Con el fin de exhibir un perfil farmacocinético ideal, un compuesto farmacéuticamente activo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden formular con un material capaz de potenciar la permeabilidad del agente activo. En la formulación de la presente invención, un compuesto descrito en esta memoria, tal como compuesto I, verapamilo, galopamilo o devapamilo, idealmente penetrará rápidamente en el torrente sanguíneo (p. ej., en el espacio de 3 a 5 minutos de la administración a un paciente).

En una realización preferida de la presente invención, el potenciador de la permeación de la formulación instantánea es un agente quelante. Más preferiblemente, el agente quelante es capaz de coordinar iones calcio divalentes (Ca^{2+}).

Se ha demostrado que las células epiteliales de las membranas mucosas se mantienen en estrecho contacto mediante la formación de uniones estrechas. El transporte paracelular de un compuesto farmacéuticamente activo a través del epitelio requiere que el compuesto penetre en estas uniones intercelulares. El transporte transcelular, la alternativa al transporte paracelular, requiere que un compuesto penetre en el epitelio atravesando las membranas apicales y basolaterales, un proceso para el cual muchas moléculas no son adecuadas debido a sus grandes volúmenes moleculares. Sin embargo, los agentes quelantes hacen posible el transporte paracelular uniendo y secuestrando calcio intracelular (Cassidy, et al., *J. Cell Biol.*, 1967, 32:685-698). El calcio es esencial para la biogénesis de las uniones estrechas entre las células epiteliales, y la reducción del calcio intracelular compromete la integridad de estas uniones y permite que determinadas moléculas penetren en el volumen intercelular entre células vecinas.

Agentes quelantes ilustrativos capaces de coordinar iones calcio incluyen ácidos aminopolicarboxílicos. Estos incluyen, sin limitación, ácido iminodiacético (IDA), ácido nitrilotriacético (NTA), ácido pentético (DTPA), ácido etilendiaminetetraacético (EDTA), ácido etilenglicoltetraacético (EGTA), ácido (1,2-bis(o-aminofenoxi)etano-N,N,N',N'-tetraacético) (BAPTA), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA) y ácido *N*-(*N*-(3-amino-3-carboxipropil)-3-amino-3-carboxipropil)azetidina-2-carboxílico (nicotianamina), entre otros. En una realización preferida, el agente quelante es EDTA.

A pesar del uso de agentes quelantes tales como EDTA para aumentar la capacidad de permeación de los fármacos a través del tejido epitelial, fue sorprendente, sin embargo, que el uso de EDTA en la presente formulación aumentara la permeación de compuesto I a través del epitelio nasal. El vestíbulo nasal, que representa aproximadamente el 3-4% del área de la superficie de la cavidad nasal, carece de uniones estrechas y, por lo tanto, no se ve afectado por los agentes quelantes de calcio. Se ha demostrado que EDTA modula la formación de uniones estrechas, pero incluso cuando las uniones están comprometidas, los poros intercelulares en el epitelio nasal son particularmente pequeños. Como tal, se ha postulado que el epitelio nasal no es susceptible a la modulación de la permeabilidad por EDTA (Aungst, et al., *Pharma. Res.*, 1998, 5:305-308). Adicionalmente, la capacidad del EDTA de aumentar la permeación de un compuesto a través del epitelio nasal se atenúa a medida que aumenta el peso molecular del compuesto (Nakanishi, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1984, 32:1628-1632).

Agentes de Ajuste de pH

En determinadas realizaciones de la invención, es deseable ajustar el pH de la solución acuosa, incluida la sal acetato o metanosulfonato de compuesto I farmacéuticamente aceptable. El pH de la formulación se puede ajustar mediante el tratamiento de la solución acuosa que incluye una sal de uno de estos compuestos con una solución que incluye un reactivo de carácter ácido o básico. En realizaciones preferidas, el pH de la formulación se ajusta mediante valoración de la solución acuosa con una solución que incluye un ácido. El pH de la formulación está deseablemente entre 3,5 y 5,5 (p. ej., 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4 o 5,5), y es lo más deseable 4,5. El pH de la formulación se puede ajustar añadiendo una solución acuosa que contiene un ácido a la formulación con el fin de reducir el pH a un valor ideal. Ácidos ilustrativos que pueden utilizarse para titular una solución acuosa que contiene la sal acetato o metanosulfonato farmacéuticamente aceptable de compuesto I incluyen, sin limitación, ácido acético, ácido sulfúrico y ácido metanosulfónico. En realizaciones preferidas, el ácido utilizado para ajustar el pH de la formulación es ácido sulfúrico o ácido metanosulfónico.

Excipientes Adicionales

Formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes capaces de aumentar la permeación, la solubilidad, la estabilidad o la eficacia de la sal acetato o metanosulfonato farmacéuticamente aceptable de compuesto I. Excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, recubrimientos, auxiliares de compresión, desintegrantes, colorantes (colores), emolientes, emulsionantes, cargas (diluyentes), formadores de película o recubrimientos, sabores, fragancias, deslizantes (potenciadores del flujo), lubricantes, conservantes, tintas de impresión, sorbentes, agentes de suspensión o dispersantes, edulcorantes o aguas de hidratación. Excipientes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a: hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), estearato de calcio, croscarmelosa, polivinilpirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearato de magnesio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulosa, metilparabeno, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propilparabeno, palmitato de retinilo, goma laca, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa sódica, citrato de sodio, almidón glicolato de sodio, sorbitol, almidón (maíz), ácido esteárico, ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, vitamina A, vitamina E, vitamina C y xilitol. Excipientes adicionales pueden incluir, sin limitación, polisorbato, propilenglicol, hidroxipropil β-ciclodextrina, citrato de trietilo, cloruro de benzalconio y *N*-dodecil-β-D-maltósido.

La formulación de la presente invención puede incluir opcionalmente un soporte farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de un soporte farmacéuticamente aceptable incluyen, sin limitación, un conservante, antioxidante, fragancia,

emulsionante, colorante o excipiente conocido o utilizado en el campo de la formulación de fármacos y que no interfiere significativamente con la efectividad terapéutica de la actividad biológica del agente activo, y que no sea tóxico para el paciente.

Sistema de Suministro Nasal

- 5 La presente invención proporciona, adicionalmente, un sistema de suministro nasal para la administración de soluciones acuosas de: sal acetato o metanosulfonato de compuesto I farmacéuticamente aceptable a la cavidad nasal de un paciente que sufre arritmia cardíaca, angina de pecho estable o migraña. El sistema de suministro nasal de la invención incluye una solución acuosa de la sal acetato o metanosulfonato de compuesto I en una forma de dosificación unitaria. Esta solución puede contener adicionalmente otros materiales, que incluyen, sin limitación, un
10 potenciador de la permeación, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un agente de ajuste del pH. El sistema de administración nasal incluye la forma de dosificación unitaria como una dosis de pulverización de bomba. De esta manera, el sistema de suministro nasal puede utilizarse para administrar una solución acuosa que contiene la sal acetato o metanosulfonato de compuesto I en la cavidad nasal de un paciente durante un episodio de arritmia cardíaca, angina estable o migraña. Al comienzo de un episodio, un paciente puede auto-administrarse fácilmente esta
15 formulación que contiene uno de estos compuestos activos insertando el aplicador del sistema de suministro nasal en la cavidad nasal y aplicando presión de compresión a la bomba del sistema. Esto desencadenará la liberación de un aerosol que incluye la solución acuosa de la sal del compuesto activo en la cavidad nasal y en el epitelio nasal.

- El sistema de suministro nasal es análogo a sistemas de suministro nasal que están disponibles comercialmente, tales como los utilizados para suministrar fármacos tales como Imitrex® (sumatriptan), vendido por GlaxoSmithKline
20 (Brentford, Reino Unido) y Zomig® (zolmitriptan), vendido por Impax Pharmaceuticals (Hayward, CA, EE.UU.). Estos sistemas incluyen un vial, un pistón, una cámara de turbulencia y un accionador. Al aplicar presión al accionador, el líquido es forzado a través de la cámara de turbulencia y es liberado como un aerosol. Estos sistemas de suministro nasal incluyen a menudo un mecanismo de punto de presión para garantizar que se aplique una presión reproducible al sistema con el fin de lograr la liberación de un volumen consistente de pulverización (Rapoport, et al., *Headache*,
25 2006, 46:S192-S201). El sistema de suministro nasal de la invención incluye una forma de dosificación unitaria que contiene no más de cuatro (p. ej., una, dos, tres o cuatro dosificaciones de pulverización de bomba única. En realizaciones alternativas, la forma de dosificación unitaria incluye no más de dos (p. ej., una o dos) dosificaciones de pulverización de bomba única. La forma de dosificación unitaria puede configurarse para el suministro de no más de 200 µL (p. ej., 200 µL, 190 µL, 180 µL, 170 µL, 160 µL, 150 µL, 140 µL, 130 µL, 120 µL, 110 µL o 100 µL) de la solución
30 acuosa que incluye una sal de un compuesto descrito en esta memoria, tal como compuesto I, verapamilo, galopamilo o devapamilo. En realizaciones alternativas, la forma de dosificación unitaria está configurada para el suministro de más de 150 µL (p. ej., 150 µL, 140 µL, 130 µL, 120 µL, 110 µL o 100 µL) de la solución acuosa, incluyendo la sal acetato o metanosulfonato de compuesto I.

Métodos de formulación

- 35 La presente invención proporciona adicionalmente métodos de preparar una solución acuosa que incluye una sal acetato o metanosulfonato de compuesto I farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones de la invención, la base libre de uno de estos compuestos se trata con una solución que incluye un primer ácido disuelto. La mezcla resultante contiene la sal por adición de ácidos que incluye la forma de amonio protonado del compuesto y la base conjugada del primer ácido disuelto. Ejemplos del primer ácido disuelto que son adecuados para la formación
40 de la sal del compuesto activo incluyen ácido acético y ácido metanosulfónico. EDTA se puede añadir a esta solución. El primer ácido disuelto se puede añadir al compuesto para formar una sal que contiene el compuesto y entre 0,5 y 1,5 equivalentes molares del ácido. Por ejemplo, el compuesto puede tratarse con ácido acético para formar una sal que contiene el compuesto y entre 0,5 y 1,5 equivalentes molares de ácido acético con respecto al compuesto. Alternativamente, el compuesto puede tratarse con ácido metanosulfónico para formar una sal que contiene el
45 compuesto y entre 0,5 y 1,5 equivalentes de ácido metanosulfónico con respecto al compuesto. En realizaciones particulares, la mezcla que contiene la sal se calienta y se agita mecánicamente hasta que el compuesto se haya dispersado completamente dentro de la mezcla. En realizaciones adicionales, el pH de la mezcla se ajusta luego añadiendo una solución que incluye un segundo ácido disuelto a esta mezcla. Ejemplos del segundo ácido disuelto útil para ajustar el pH de la formulación incluyen ácido acético, ácido sulfúrico y ácido metanosulfónico. En
50 realizaciones preferidas, el segundo ácido disuelto es ácido sulfúrico. En realizaciones particulares, la solución se diluye posteriormente de tal manera que la concentración final del compuesto en la mezcla sea de al menos 300 mg por 1 mililitro (p. ej., 300 mg/mL, 310 mg/mL, 320 mg/mL, 330 mg/mL, 340 mg/mL, 350 mg/mL, 360 mg/mL, 370 mg/mL, 380 mg/mL, 390 mg/mL, 400 mg/mL, 410 mg/mL, 420 mg/mL, 430 mg/mL, 440 mg/mL, 450 mg/mL, 460 mg/mL, 470 mg/mL, 480 mg/mL, 490 mg/mL, 500 mg/mL, 510 mg/mL, 520 mg/mL, 530 mg/mL, 540 mg/mL, 550 mg/mL, 560
55 mg/mL, 570 mg/mL, 580 mg/mL, 590 mg/mL, 600 mg/mL, etc.).

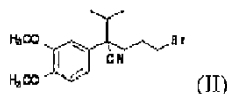
Las sales acetato y metanosulfonato de compuesto I pueden exhibir muy alta solubilidad en solución acuosa. Una solución acuosa que contiene una de estas sales puede permanecer homogénea durante largos períodos de tiempo, incluso a altas concentraciones y a temperaturas reducidas. Por ejemplo, soluciones altamente concentradas que contienen compuesto I y entre 0,5 y 1,5 equivalentes molares de ácido acético o ácido metanosulfónico con relación al compuesto permanecen homogéneas a temperatura ambiente sin precipitación observable. En determinadas realizaciones, estas soluciones permanecen homogéneas a 10°C durante al menos 4 días, y en realizaciones alternativas estas soluciones permanecen homogéneas a 2-5°C durante al menos 7 días. Por ejemplo, una solución acuosa que contiene 300 mg/mL de compuesto I, un equivalente molar de ácido metanosulfónico, acetato de sodio 10 mM y EDTA disódico 5 mM, ajustado a un pH de 4,5 con ácido metanosulfónico, permanece homogénea a temperatura ambiente y a 2-5°C sin precipitación observable alguna. Además, esta solución permanece homogénea incluso a 0°C durante al menos 7 días. Adicionalmente, una solución acuosa que contiene 400 mg/mL de compuesto I, un equivalente molar de ácido metanosulfónico con relación al compuesto I, acetato sódico 10 mM y EDTA disódico 5 mM, ajustado a un pH de 4,5 con ácido metanosulfónico también permanece homogénea a temperatura ambiente, a 2-5°C y permanece homogénea a 0°C durante al menos 7 días. En otro ejemplo, una solución que contiene 350 mg/mL de compuesto I y un equivalente molar de ácido acético con respecto a compuesto I, ajustada a un pH de 4,5 con ácido sulfúrico 3,6 M permanece homogénea a temperatura ambiente y también permanece homogénea a 10°C durante al menos 3 días. Adicionalmente, una solución que contiene más de 500 mg/mL de compuesto I y un equivalente molar de ácido acético con respecto al compuesto I, ajustada a un pH de 4,5 con ácido sulfúrico 3,6 M, permanece homogénea a temperatura ambiente.

Con el fin de que esta invención se entienda más completamente, se recogen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención de ninguna manera.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Síntesis de 3-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo

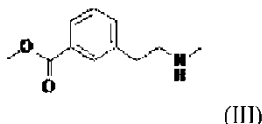
Parte I: Síntesis de 5-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-isopropilpentanonitrilo:



Método A, Etapa 1: A una solución de 9,99 g (56,4 mmol) de (3,4-dimetoxifenil)acetonitrilo en 141 mL de tetrahidrofurano (THF) a -30°C se añadieron lentamente 56,4 mL (56,4 mmol) de bis(trimetilsilil)amida sódica (NaHMDS, 1,0 M en THF). La mezcla se agitó a -30°C durante 10 minutos y se añadieron 10,6 mL (113,0 mmol) de 2-bromopropano. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas (h) y luego se dejó a 22°C durante aproximadamente 16 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice eluyendo primero con hexano y luego aumentando gradualmente a acetato de etilo/hexano al 15% para dar 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-metilbutanonitrilo en forma de un aceite.

Método A, Etapa 2: A una solución de 11,21 g (51,1 mmol) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-metilbutanonitrilo en 126 mL de tetrahidrofurano (THF) a -30°C, se añadieron lentamente 46,0 mL (46,0 mmol) de bis(trimetilsilil)amida sódica (NaHMDS, 1,0 M en THF). La mezcla se agitó a -30°C durante 10 minutos y se añadieron gota a gota 9,40 mL (256 mmol) de 1,3-dibromopropano. La mezcla se calentó a 22°C y se agitó durante aproximadamente 16 h. Luego se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice eluyendo primero con hexano y luego aumentando gradualmente a 15% de acetato de etilo/hexano para dar 5-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-isopropilpentanonitrilo en forma de un aceite.

Parte II: Síntesis de 3-(2-(metilamino)etil)benzoato de metilo:



A una solución de 5,71 g (24,9 mmol) de 3-bromometilbenzoato de metilo en 36 mL de metanol se añadieron 2,11 g (32,4 mmol) de cianuro de potasio. La mezcla se sometió a reflujo durante aproximadamente 16 h, se enfrió a 22 °C y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice,

eluyendo primero con hexano y luego aumentando gradualmente a acetato de etilo/hexano al 15% para dar 3-(cianometil)benzoato de metilo. A una solución de 1,31 g (7,48 mmol) de 3-(cianometil)benzoato de metilo en 31 mL de THF agitado a -10°C se añadieron lentamente 710 mg (18,7 mmol) de borohidruro de sodio seguido de 1,44 mL (18,7 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla se calentó a 22 °C y se agitó durante aproximadamente 16 h. Se añadieron cuidadosamente a la mezcla aproximadamente 100 mL de agua (desprendimiento de gas). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar 3-(2-aminoetil)benzoato de metilo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Método B: A 5,12 g (28,6 mmol) de 3-(2-aminoetil)benzoato de metilo en 71 mL de tetrahidrofurano (THF) se añadieron 7,48 g (34,3 mmol) de BOC₂O. La mezcla se agitó durante aproximadamente 16 h a 22 °C y se añadieron 100 mL de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice, eluyendo primero con hexano y luego aumentando gradualmente a acetato de etilo/hexano al 20% para dar 3-(2-(terc.-butoxicarbonilamino)etil) benzoato de metilo que se convirtió adicionalmente en III por el Método C (descrito a continuación).

Método C, Etapa 1: A una solución de 3-(2-(terc.-butoxicarbonilamino)etil)benzoato de metilo en THF seco bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota NaHMDS (1,0 M en THF) a 0°C. Después de agitar durante 10 min, se añadió sulfato de dimetilo y la reacción se calentó a 22 °C y se agitó durante aproximadamente 16 h. La reacción se neutralizó mediante la adición de 25 mL de NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice, eluyendo primero con hexano y después aumentando gradualmente a acetato de etilo/hexano al 10% para dar 3-(2-(terc.-butoxicarbonil(metil)amino)etil)benzoato de metilo.

Método C, Etapa 2: A una solución de 3-(2-(terc.-butoxicarbonil(metil)amino)etil)benzoato de metilo en DCM a 0°C se añadió ácido trifluoroacético (TFA). La reacción se calentó a 22 °C, se agitó durante 3 h y los disolventes se evaporaron luego. El residuo se repartió entre 100 mL de acetato de etilo y 100 mL de NaOH 1 N que se había saturado con NaCl. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (6 x 50 mL) y los componentes orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 2c en forma de un aceite incoloro.

Parte III: La reacción de compuesto II con compuesto III produjo compuesto I. El análisis del producto por espectrometría de masas reveló un pico con una relación masa-carga (m/z) de 453, correspondiente al ion molecular M+H de compuesto I.

Ejemplo 2: Solución concentrada de sal acetato de compuesto I

Una solución acuosa de la sal acetato de compuesto I se forma de acuerdo con el siguiente protocolo:

Una solución acuosa de ácido sulfúrico 7,5 M se hace primero diluyendo ácido sulfúrico concentrado en agua y mezclando manualmente en una botella sellada, purgando periódicamente la presión al soltar la tapa de la botella. Por separado se dispensan 175 ± 1,0 g de compuesto I desde un recipiente precalentado a una botella de vidrio y se mantiene a una temperatura de 50 ± 2°C en un baño de agua. A continuación, se añaden 96,7 ± 0,2 mL de una solución de ácido acético 4,0 M a compuesto I, seguido de 83,3 mL ± 0,2 mL de una solución de EDTA 31,8 mM. La mezcla que contiene el enantiómero (-) (enantiómero S) de compuesto I se mantiene a 50 ± 2°C y se agita utilizando una varilla de agitación magnética durante ambas adiciones. Se continúa el calentamiento y la agitación hasta que el compuesto parezca estar completamente disperso por toda la mezcla.

Tras la dispersión completa de compuesto I, se añade gota a gota la solución de ácido sulfúrico 7,5 M a la mezcla de compuesto I hasta alcanzar un pH de 5,0 ± 0,1. En este punto, se interrumpe el calentamiento y la mezcla continúa agitándose. Luego se deja enfriar la mezcla hasta 2°C de la temperatura ambiente. Después se añade gota a gota una solución de ácido sulfúrico 0,9 M a la mezcla hasta alcanzar un pH de 4,5 ± 0,1. La mezcla que contiene compuesto I se diluye luego al 90% del volumen objetivo final mediante la adición de agua a la mezcla, y el pH se controla después de esta dilución. Si es necesario, el pH se reduce nuevamente a 4,5 ± 0,1 mediante la adición gota a gota de ácido sulfúrico 0,9 M. La mezcla se diluye luego hasta el volumen final objetivo mediante la adición de agua.

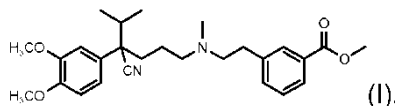
Este protocolo puede adaptarse fácilmente para proporcionar una solución concentrada de la sal metanosulfonato de compuesto I.

Ejemplo 3: Administración nasal de compuesto I

- Un paciente que experimenta un episodio de PSVT puede utilizar un sistema de suministro nasal que contiene la sal acetato o metanosulfonato de compuesto I con el fin de auto-administrarse por vía nasal una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto I y aliviar los síntomas de este episodio. Al comienzo de un episodio de PSVT,
- 5 un paciente puede sostener el sistema de suministro nasal hasta la nariz, de modo que el aplicador del sistema se inserte en la cavidad nasal. El sistema de suministro nasal se sostiene típicamente entre el segundo y el tercer dedo, y el pulgar del paciente está colocado en el accionador. Este proceso es similar al uso de sistemas de suministro nasal disponibles comercialmente, tales como los utilizados para suministrar medicamentos tales como Imitrex® (sumatriptan), vendido por GlaxoSmithKline (Brentford, Reino Unido) y Zomig® (zolmitriptan), vendido por Impax Pharmaceuticals (Hayward, CA, EE.UU.).
- 10 Luego, el paciente puede aplicar presión al accionador, lo que fuerza la solución líquida que contiene la sal acetato o metanosulfonato de compuesto I disuelta a través de una cámara de turbulencia, haciendo que la solución se libere de la punta del aplicador en forma de un aerosol. La solución se puede administrar como una, dos, tres o cuatro dosificaciones de pulverización con una sola bomba con el fin de suministrar 60 mg o más de compuesto I al epitelio nasal.
- 15 El aerosol administrado tal como se ha descrito suministra la solución que contiene la sal acetato o metanosulfonato de compuesto I en el epitelio nasal, permitiendo que el compuesto I penetre en el epitelio y entre rápidamente en el torrente sanguíneo. La sal acetato o metanosulfonato de compuesto I administrada de esta manera alcanza una concentración máxima en plasma en el espacio de 3 a 5 minutos después de la administración al paciente, y se observan concentraciones mínimas del compuesto en plasma en el espacio de los 50 a 60 minutos de la
- 20 administración. De esta manera, el paciente experimenta alivio de un episodio de PSVT muy pronto después de la administración, y debido al perfil farmacocinético ideal de compuesto I, el fármaco no persiste en el torrente sanguíneo lo suficiente como para inducir efectos secundarios adversos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición acuosa formulada para la administración nasal, que comprende una sal acetato o metanosulfonato de compuesto I



- 5 farmacéuticamente aceptable o un racemato o enantiómero del mismo, en donde compuesto I o el racemato o enantiómero del mismo, se disuelve en la composición acuosa a una concentración de entre 150 mg/mL y 600 mg/mL.
2. La composición acuosa de la reivindicación 1, en donde el compuesto es el enantiómero S de compuesto I.
3. La composición acuosa de la reivindicación 1 o 2, en donde la concentración es de aproximadamente 350 mg/mL o aproximadamente 450 mg/mL.
- 10 4. La composición acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la composición acuosa comprende de 40% a 85% (p/v) de agua o en donde la composición acuosa tiene un pH de $4,5 \pm 1,5$.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la composición acuosa comprende compuesto I y entre 0,5 y 1,5 equivalentes molares de ácido acético con respecto al compuesto, o en donde la composición acuosa comprende compuesto I y entre 0,5 y 1,5 equivalentes molares de ácido metanosulfónico con relación al compuesto.
- 15 6. La composición acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la composición comprende, además
- i) un agente quelante, particularmente en donde el agente quelante es un ácido aminopolicarboxílico;
 - ii) EDTA; y/o
 - iii) un agente de ajuste del pH seleccionado del grupo que consiste en ácido sulfúrico y ácido metanosulfónico,
- 20 particularmente en donde el agente de ajuste del pH es ácido sulfúrico.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la composición exhibe una viscosidad de entre 10 mPa*s y 70 mPa*s.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la composición comprende, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable, particularmente en donde el excipiente es polisorbato o propilenglicol.
- 25 9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la solución acuosa que comprende la sal de compuesto I permanece homogénea a temperatura ambiente, permanece homogénea a 10°C durante 4 días o permanece homogénea a 2-5°C durante 7 días.
10. Un sistema de suministro nasal que comprende una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en una forma de dosificación unitaria que comprende no más de cuatro dosificaciones de pulverización de bomba única
- 30 o una forma de dosificación unitaria que comprende no más de dos dosificaciones de pulverización de bomba única, particularmente en donde la forma de dosificación unitaria está configurada para la administración de no más de 200 microlitros de la composición a cada uno de los orificios nasales de un paciente o para la administración de no más de 150 microlitros de la composición a cada uno de los orificios nasales de un paciente.
11. Una composición, que comprende la sal acetato de compuesto I o la sal metanosulfonato de compuesto I.
- 35 12. Compuesto I para uso en un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en arritmia cardíaca, angina estable y migraña, comprendiendo dicho método administrar por vía nasal a un paciente que lo necesite una composición acuosa que comprende una sal acetato de compuesto I o sal metanosulfonato de compuesto I farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto I se disuelve en la composición acuosa a una concentración de entre 150 mg/mL y 600 mg/mL.
- 40 13. Compuesto I para uso de la reivindicación 12,
- i) en donde dicha arritmia cardíaca es PSVT, fibrilación auricular o taquicardia ventricular;
 - ii) en donde el compuesto alcanza una concentración terapéuticamente efectiva en plasma del paciente en el espacio de 3 a 5 minutos de la administración al paciente;

- iii) en donde el método comprende administrar entre 150 microlitros y 200 microlitros de la composición acuosa al paciente; y/o
 - iv) en donde el paciente es un ser humano.
- 5 14. Un método para preparar una solución formulada para administración nasal a un paciente, comprendiendo el método las etapas de
- a. añadir una solución que comprende un primer ácido disuelto a la base libre de un compuesto de la reivindicación 1 para formar una mezcla, en el que el primer ácido disuelto se selecciona del grupo que consiste en ácido acético y ácido metanosulfónico;
 - 10 b. añadir a la mezcla una solución que comprende ácido etilendiaminotetraacético;
 - c. calentar y agitar mecánicamente la mezcla resultante hasta que el compuesto se haya dispersado por completo dentro de la mezcla;
 - d. ajustar el pH de la mezcla mediante al añadir una solución que comprende un segundo ácido disuelto a la mezcla; y
 - 15 e. diluir la mezcla de tal manera que la concentración final del compuesto en solución sea al menos 300 mg por 1 mililitro.
15. El método de la reivindicación 14,
- i) en el que el segundo ácido disuelto se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido sulfúrico y ácido metanosulfónico; o
 - 20 ii) en el que el pH final de la solución está entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 5,0, particularmente en el que el pH final de la solución es aproximadamente 4,5; o
 - iii) en el que la solución que comprende la sal del compuesto permanece homogénea a 10°C durante 4 días; o
 - iv) en donde la solución que comprende la sal del compuesto permanece homogénea a 2-5°C durante 7 días.