



MD/EP 3283067 T2 2020.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3283067 (13) T2

(51) Int. Cl.: **A61K 31/277** (2006.01.01)
A61K 9/08 (2006.01.01)
A61K 9/00 (2006.01.01)
A61P 25/06 (2006.01.01)
A61P 9/00 (2006.01.01)
A61P 9/06 (2006.01.01)
A61P 9/10 (2006.01.01)
C07C 255/42 (2006.01.01)
A61K 47/20 (2006.01.01)
A61K 47/18 (2017.01.01)
A61K 47/12 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

| | |
|--|---|
| <p>(21) Numărul de depozit: e 2018 0191</p> <p>(22) Data de depozit: 2016.04.13</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16779363.7, 2016.04.13</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3283067, 2020.01.01</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201562147427 P</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.04.14</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: US</p> | <p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 05/2020, 2020.05.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 01/2020, 2020.01.01</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 04/2018, 2018.04.30</p> |
| <p>(71) Solicitant: Milestone Pharmaceuticals Inc., CA</p> <p>(72) Inventatori: MAGUIRE Martin P., US</p> <p>(73) Titular: Milestone Pharmaceuticals Inc., CA</p> <p>(74) Mandatar autorizat: MARGINE Ion</p> | |

(54) Săruri cu solubilitate mare în apă, cu acțiune scurtă a fenilalchilaminei ca blocant al canalului de calciu, și utilizarea acestora

(57) Rezumat:

1
 Invenția se referă la săruri, care includ un compus fenilalchilamină, care prezintă o solubilitate surprinzător de mare în soluție apoasă. Sărurile din prezenta invenție sunt antagoniști recunoscuți ai canalelor de calciu de tip L și oferă o nouă platformă terapeutică

2
 pentru tratamentul aritmiilor cardiace, cum ar fi tahicardia supraventriculară paroxistică, angina stabilă și migrenele.
 Revendicări: 15

MD/EP 3283067 T2 2020.05.31

(54) Highly water-soluble salts of a short acting phenylalkylamine calcium channel blocker and uses thereof

(57) Abstract:

1
The present invention includes surprisingly water-soluble salts of a phenylalkylamine compound that are potent antagonists of L-type calcium channels. Aqueous solutions including salts of the instant invention are formulated for nasal

2
administration and provide a novel therapeutic platform for the treatment of stable angina, migraine, and cardiac arrhythmia, such as paroxysmal supraventricular tachycardia.

Claims: 15

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****CONTEXTUL INVENȚIEI**

5 Invenția se referă la săruri, care includ un compus fenilalchilamină, care prezintă o solubilitate surprinzător de mare în soluție apoasă. Sărurile din prezenta invenție sunt antagoniști recunoscuți ai canalelor de calciu de tip L și oferă o nouă platformă terapeutică pentru tratamentul aritmiilor cardiace, cum ar fi tahicardia supraventriculară paroxistică, angina stabilă și migrenele.

10 ***Aritmie cardiacă***

Aritmia cardiacă sau ritmul cardiac anormal este cauzată de excitație și conducere anormale ale inimii. O bătaie normală a inimii este reglată de nodul sinoatrial (SA), un grup de celule incorporate în atriul drept proximal la vena cavă superioară. În condiții de sănătate fiziologică, nodul SA inițiază spontan potențialele de acțiune la intervale regulate, și propagă aceste semnale electrochimice de la atriul drept la atriul stâng. Fiecare puls coordonat induce un flux de ioni de calciu (Ca^{2+}) în fibrele cardiomiocite ale nodului SA prin canale de calciu dependente de tensiune, ceea ce permite în final țesutului muscular cardiac să se contracte și să expulzeze sangele din atriul în ventricule. Acest semnal este propagat ulterior la nodul atrioventricular (AV), care propagă potențialul de acțiune către ventriculele drepte și stânga. Acest semnal declanșează un flux de calciu extracelular, care la rândul său facilitează contracția cardiomiocitelor ventriculare și expulzarea sângelui din inimă și în circulație.

Coordonarea precisă a acestor evenimente este vitală pentru menținerea unei bătaii cardiace regulate, și activitatea aberantă a acestui sistem de conducere electrochimică dă naștere la aritmie. O aritmie recurentă cu debut și încheiere bruște, este denumită paroxistică. Simptomele de tahicardie supraventriculară paroxistică (PSVT) include episoade de palpitații regulate și paroxistice cu debut și încheiere subite (Blomstrom-Lundqvist și colab., J. Am. Coll. Cardiol., 2003, 42: 1493-531). Mecanismele de semnalizare care stau la baza PSVT includ inițierea și propagarea potențialelor de acțiune de-a lungul nodurilor accesorii care provoacă contracții anormale ale cardiomiocitelor care interferează cu fluxul sanguin coordonat atrial-către-ventricul. Cea mai frecventă formă de PSVT este tahicardia prin reintrare în nodul AV (AVNRT), o tulburare caracterizată prin dezvoltarea țesutului conducător proximal către nodul AV. Acest țesut formează o buclă închisă cunoscută sub denumirea de circuit de reintrare, care permite potențialelor de acțiune să se propage circular în toată inima, mai degrabă decât în mod liniar. Ca rezultat, pacienții resimt palpitații rapide și frecvențe cardiace puternic crescute. Episoadele de tahicardie sunt adesea însoțite de o scădere a tensiunii arteriale, care poate induce amețeli sau leșin. Se estimează că PSVT afectează mai mult decât 1,7 milioane de pacienți tratabili în Statele Unite, și peste 89.000 de cazuri noi sunt raportate anual. În mod surprinzător, mulți dintre acești pacienți nu prezintă alte semne de boală cardiovasculară. Episoadele de PSVT pot fi induse de diverși factori, incluzând stresul fizic și psihologic, infecția, anemia, menstruația și sarcina (Lee și colab., Curr. Probi. Cardiol., 2008, 33:467-546).

Moduri frecvente de tratament

În prezent, există mai multe modalități terapeutice disponibile pentru pacienții cu PSVT. Cu toate acestea, aceste platforme suferă, în general, de mai multe deficiențe, principala dintre ele fiind invazivitatea sau ineficiența. Pacienții pot frecventa camera de urgență pentru intervenție imediată în timpul unui episod, dar această strategie oferă doar o ameliorare temporară. Astfel de pacienți pot continua să înregistreze episoade de tahicardie de-a lungul vieții lor. Pacienții care suferă de episoade de PSVT cronică pot avea fibrele nodale, care propagă potențialele de acțiune anomală, ablate, pentru a întrerupe permanent mecanismul care stă la baza contracțiilor neregulate ale cardiomiocitelor. Această procedură necesită, de obicei, ca un tub de cateter să fie introdus în gâtul pacientului pentru a accesa inima, prin care un impuls de joasă tensiune de electricitate este furnizat țesutului cu semnalizare aberantă. Acest proces este extrem de invaziv, și pacienții sunt adesea temători să urmeze această formă de tratament.

În mod alternativ, pacienții care suferă de PSVT cronică pot lua medicamente orale pentru a ajuta la atenuarea gravității sau pentru a reduce frecvența episoadelor de aritmie. Blocanții canalelor de calciu reprezintă o clasă de compuși care sunt foarte adecvați în mod funcțional pentru a ameliora simptomele tahicardiei, deoarece acești compuși sunt capabili să reducă influxul de calciu extracelular în cardiomiocite, care conduce în final la contracția musculară. Exemplele prevalente de antagoniști ai canalelor de calciu includ verapamil și diltiazem, ambii fiind inhibitori puternici al influxului de calciu, și sunt utilizați pe scară largă pentru tratarea PSVT. Cu toate

acestea, în ciuda utilizării pe scară largă a acestor produse terapeutice, pacienții care iau această medicație pot continua să resimtă episoade de tahicardie.

3-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil))-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoat de metil, arătat mai jos cu Formula I, este un alt exemplu de agent de blocare a canalului de calciu (CA 2 693 627 A1).

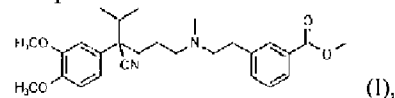
În prezent, nu există un produs terapeutic disponibil comercial care să poată fi autoadministrat în timpul unui episod de PSVT pentru a atenua simptomele în timpul episodului. În timp ce blocanții canalelor de calciu oferă o strategie recunoscută pentru încetarea unor astfel de episoade, dezvoltarea unui astfel de produs este o provocare datorită profilului farmacocinetic exact necesar pentru a ușura rapid simptomele, fără a potența toxicitatea mediată de țintă. Un produs terapeutic dorit trebuie să aibă capacitatea de perfuzie rapidă în fluxul sanguin al unui pacient, într-o cantitate eficientă terapeutic și, astfel, să încheie prompt un episod de PSVT. Medicamentul trebuie să fie ulterior metabolizat și inactivat rapid pentru a putea fi stabilit un ritm cardiac normal la repaus. Formulările blocante a canalelor de calciu sunt concepute pentru administrare orală. Trecerea acestor compuși în tractul gastro-intestinal și metabolismul ulterior care apare împiedică intrarea rapidă a acestor medicamente în fluxul sanguin și face ca profilul farmacocinetic ideal să fie inaccesibil. În schimb, aceste medicamente sunt eliberate la o scară mai lentă de timp prin intermediul absorbției prin epiteliul intestinal, ceea ce întârzie accesul lor la țesutul muscular cardiac deteriorat.

Invenția dezvăluită aici oferă o strategie inovatoare pentru tratarea aritmiilor cardiace, cum ar fi PSVT. Prezenta invenție include o nouă formulare de un blocant al canalelor de calciu, care permite eliberarea rapidă a compusului activ în fluxul sanguin, astfel încât să ajungă la concentrații maxime în plasma pacienților cu PSVT în câteva minute de la administrare. Acest lucru facilitează încetarea rapidă a episoadelor de PSVT. Formularea oferă un beneficiu suplimentar prin faptul că blocantul activ al canalului de calciu este ulterior metabolizat și este inactivat rapid după atingerea concentrațiilor plasmatice maxime. Acest profil farmacocinetic este ideal pentru un medicament care poate trata PSVT imediat în timpul unui episod. Formularea din prezenta invenție reprezintă, astfel, o nouă paradigmă terapeutică pentru țintirea semnalizării cardiace defectuoase într-o manieră precisă și rapidă.

REZUMATUL INVENȚIEI

Prezenta invenție se referă la utilizarea unei soluții apoase care conține o cantitate eficientă farmaceutică de o sare a unui antagonist al canalului de calciu, pentru utilizare în tratarea anginei stabile, migrenei și aritmiei cardiace, cum ar fi PSVT. Sărurile din prezenta invenție sunt formulate pentru administrare nazală, care reprezintă o cale de administrare care nu a fost exploatată anterior pentru tratarea PSVT. Una dintre provocările asociate administrării nazale este limita volumetrică impusă de cavitatea nazală. Administrarea de pulverizate nazale este limitată de obicei la aproximativ 150 până la 200 μ l, dincolo de acest moment soluția lichidă începe să intre în gât. Aceasta, la rândul său, impune o limitare a cantității de agent activ farmaceutic care poate fi administrată mucoasei epiteliale a cavității nazale. Sărurile din prezenta invenție prezintă o solubilitate surprinzător de ridicată în soluție apoasă, care permite dezvoltarea de soluții lichide concentrate care pot furniza cantități eficiente terapeutic de agent activ la epiteliul nazal. Administrarea nazală a agentului activ este benefică pentru obținerea unui profil farmacocinetic ideal, deoarece capacitatea compusului terapeutic de a traversa mucoasa nazală și de a intra rapid în fluxul sanguin face medicamentul capabil să țintească rapid semnalizarea defectuoasă în țesutul muscular. Noile formulări descrise aici reprezintă un nou regim terapeutic pentru atenuarea simptomelor anginei stabile, migrenei și aritmiei cardiace, cum ar fi PSVT, în timpul unui episod.

Variantele de realizare a invenției includ o compoziție apoasă formulată pentru administrarea nazală, care conține o sare acetat sau metansulfonat acceptabilă farmaceutic a unui compus cu formula



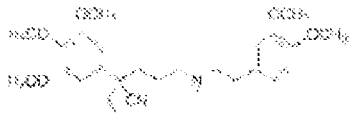
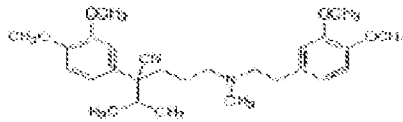
sau a unui racemat sau enantiomer al acestuia, în care compusul I, sau racematul sau enantiomerul acestuia, este dizolvat în compoziția apoasă la o concentrație între 150 mg/ml și 600 mg/ml.

Invenția este definită prin revendicările anexate.

De asemenea, aici sunt dezvăluite compoziții apoase formulate pentru administrare nazală, care conțin o sare sau o bază liberă a unui compus selectat dintre:

verapamil (2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil-metilamino]-2-propan-2-ilpentanenitril), reprezentat prin formula

galopamil (5-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil-metilamino]-2-propan-2-il-2-(3,4,5-trimetoxifenil)pentanenitril), reprezentat prin formula



și devapamil (2-(3,4-dimetoxifenil)-2-izopropil-5-((m-metoxifenetil)metilamino)valeronitril), reprezentate prin formula



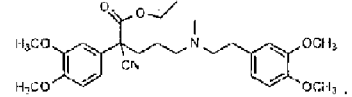
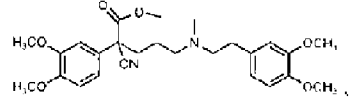
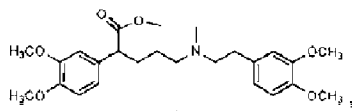
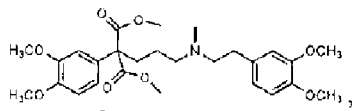
10

sau un racemat sau enantiomer al acestuia, in care compusul este dizolvat in compoziția apoasă la o concentrație cuprinsă între 150 mg/ml și 600 mg/ml.

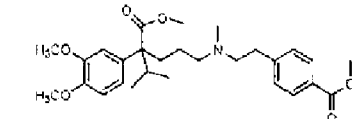
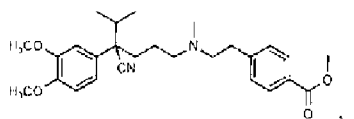
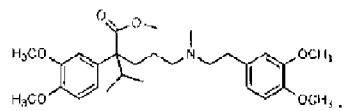
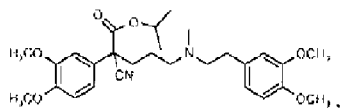
In variante preferate de realizare, compusul, care este dizolvat in compoziția apoasă, este enantiomer S al compusului I.

15

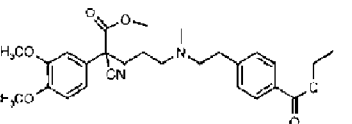
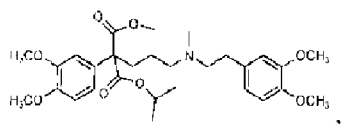
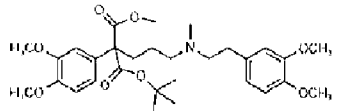
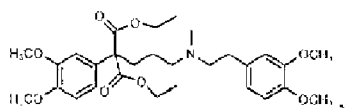
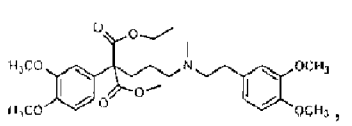
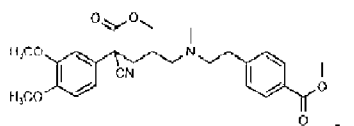
Dezvăluirea include o compoziție apoasă formulată pentru administrare nazală, care conține o sare acceptabilă farmaceutic sau o bază liberă a unui compus selectat din grupul constand din



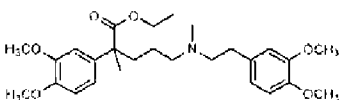
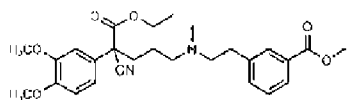
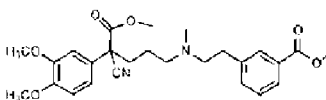
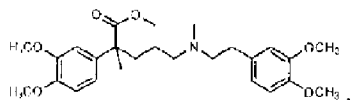
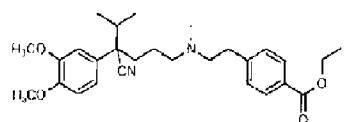
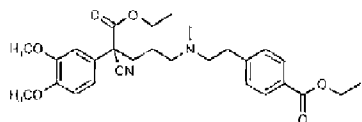
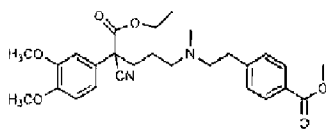
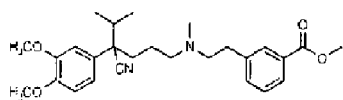
20



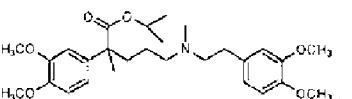
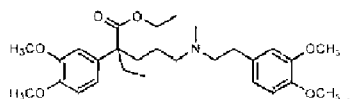
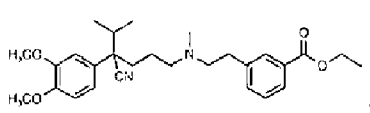
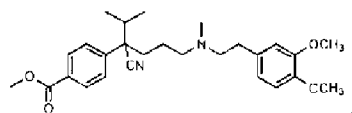
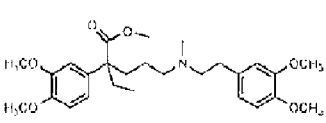
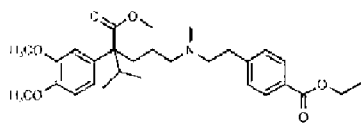
25



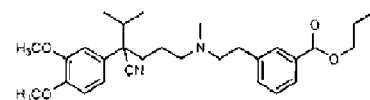
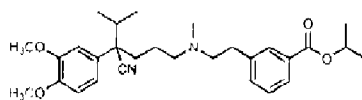
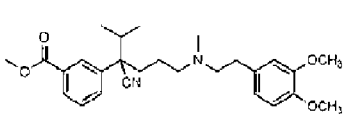
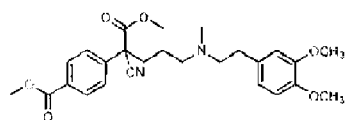
5



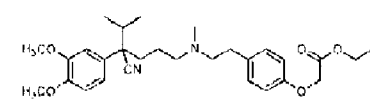
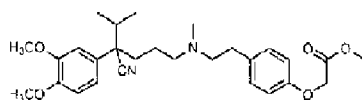
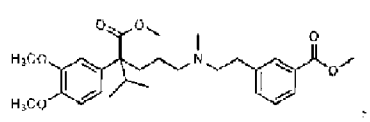
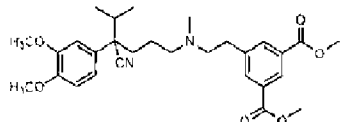
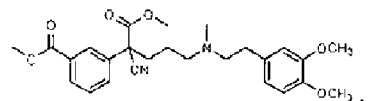
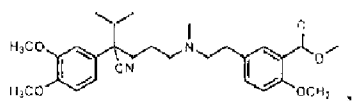
10



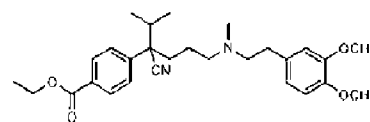
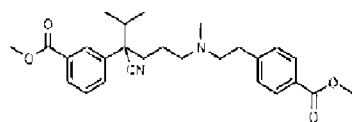
15

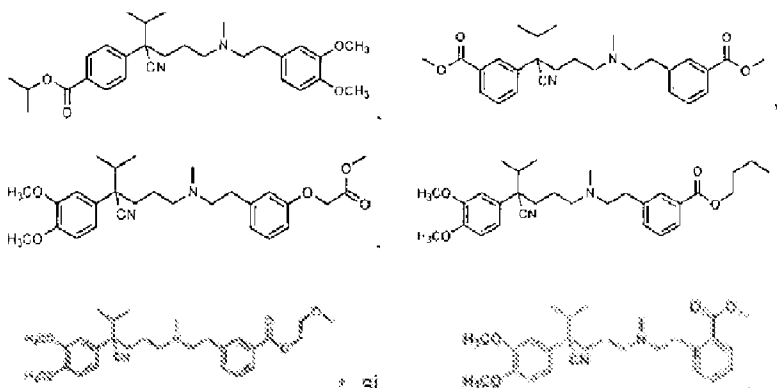


20



25



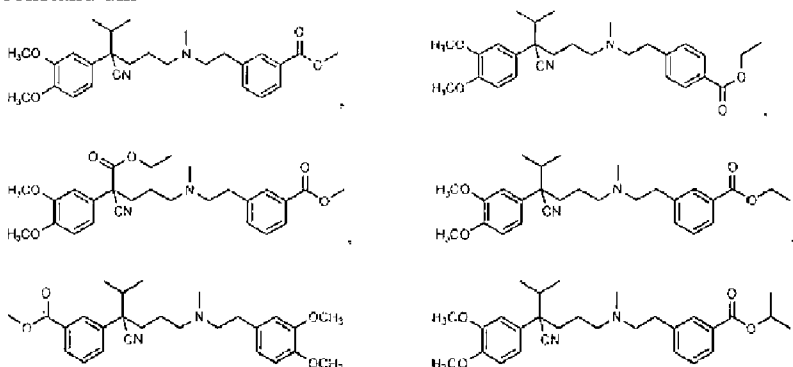


5

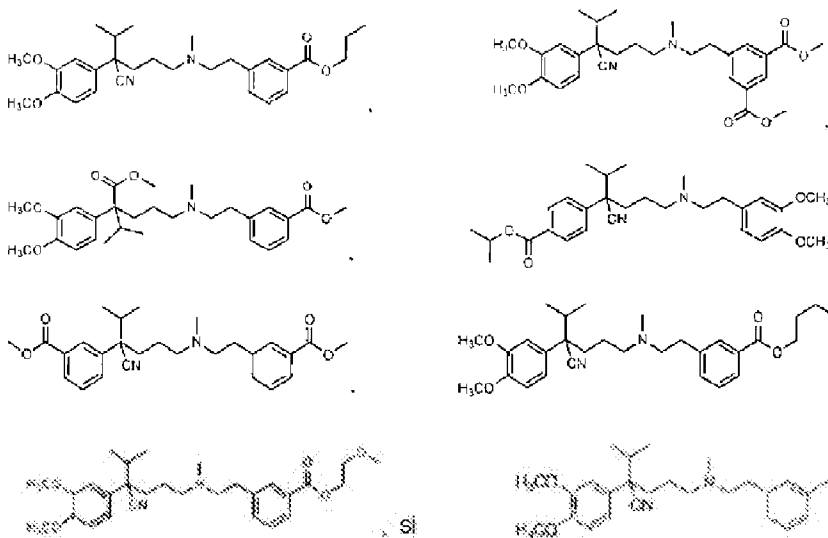
sau un racemat sau enantiomer al acestuia, in care compusul este dizolvat in compoziția apoasă la o concentrație cuprinsă între 150 mg/ml și 600 mg/ml.

Dezvăluirea include o compoziție apoasă formulată pentru administrare nazală, care conține o sare acceptabilă farmaceutic sau o bază liberă a unui compus selectat din grupul constand din

10



15



20

25

sau un racemat sau enantiomer al acestuia, in care compusul este dizolvat in compoziția apoasă la o concentrație cuprinsă între 150 mg/ml și 600 mg/ml.

In variante particulare de realizare, concentrația compusului care este dizolvat în soluția apoasă este de aproximativ 350 mg/ml. În variante alternative de realizare, concentrația compusului care este dizolvat in soluția apoasă este de aproximativ 450 mg/ml. În anumite cazuri, compoziția apoasă din prezenta invenție include de la 40% până la 85% (g/v) de apă. În variante suplimentare de realizare a invenției, compoziția apoasă are un pH de $4,5 \pm 1,5$.

30

Variantele de realizare a prezentei invenții includ compoziția apoasă din oricare dintre variantele de mai sus, in care compoziția apoasă conține compusul I și între 0,5 și 1,5 echivalenți molari de acid acetic in raport cu compusul. Variante alternative de realizare a prezentei invenții includ compoziția apoasă din oricare dintre variantele de mai sus, în care compoziția apoasă

conține compusul I și între 0,5 și 1,5 echivalenți molari de acid metansulfonic în raport cu compusul.

In anumite cazuri, invenția include compoziția din oricare dintre variantele de realizare de mai sus, în care compoziția conține un agent de chelatare. În anumite variante de realizare,

5 agentul de chelatare este un acid aminopolicarboxilic.

Variante suplimentare de realizare a invenției includ compoziția din oricare dintre variantele de mai sus, în care compoziția apoasă conține acid etilendiaminotetraacetic (EDTA).

In alte variante de realizare a prezentei invenții, compoziția din oricare dintre variantele de mai sus include un agent de ajustare a pH-ului selectat din grupul constând din acid sulfuric și acid metansulfonic. In variante preferate de realizare, agentul de ajustare a pH-ului este acid sulfuric.

10

Variante suplimentare de realizare a invenției includ compoziția din oricare dintre variantele de mai sus, în care compoziția prezintă o vâscozitate între 10 mPa*s și 70 mPa*s.

Aspecte suplimentare ale invenției includ compoziția din oricare dintre variantele de mai sus, în care compoziția include un excipient acceptabil farmaceutic. În variante particulare de realizare a invenției, excipientul este selectat din grupul constând din polisorbit și propilenglicol.

15

Variantele de realizare a invenției includ, de asemenea, compoziția din oricare dintre variantele de mai sus, în care soluția apoasă, care conține sarea compusului I, rămâne omogenă la temperatura camerei. In anumite cazuri, soluția apoasă, care conține sarea compusului I, rămâne omogenă la 10°C timp de 4 zile. În alte cazuri, soluția apoasă, care conține sarea compusului I, rămâne omogenă la 2-5°C timp de 7 zile.

20

Prezenta invenție include, de asemenea, un sistem de administrare nazală, care conține o compoziție din oricare dintre variantele de mai sus într-o formă de dozare unitară care nu conține mai mult decât patru doze pentru pulverizare printr-o singură pompă. În variante de realizare alternative, sistemul de administrare nazală conține compoziția din oricare dintre variantele de mai sus într-o formă de dozare unitară care nu conține mai mult decât două doze pentru pulverizare printr-o singură pompă.

25

In alte variante de realizare a invenției, forma de dozare unitară a sistemului de administrare nazală este configurată pentru administrarea a cel mult 200 de microlitri de compoziție în fiecare nară a unui pacient. În forme alternative ale invenției, forma de dozare unitară a sistemului de administrare nazală este configurată pentru administrarea a cel mult 150 de microlitri de compoziție în fiecare nară a unui pacient.

30

Variantele de realizare a prezentei invenții includ, în plus, o compoziție care conține sare acetat a compusului I. In, invenția include o compoziție care conține sarea metansulfonat a compusului I.

35

Variante alternative de realizare a invenției includ o metodă pentru îmbunătățirea permeabilității epitelului nazal la o soluție apoasă care conține sare acetat sau sare metansulfonat a compusului I, formulată sub forma unei soluții pentru pulverizare nazală, în care concentrația sării compusului I este cuprinsă între 150 și 600 mg/ml și pH-ul soluției este $4,5 \pm 1,5$, metoda incluzând aproximativ EDTA 5 mM în soluția pentru pulverizare nazală.

40

Variantele suplimentare de realizare a invenției includ o compoziție pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli selectate din grupul constând din aritmie cardiacă, angină stabilă și migrenă, metoda incluzând administrarea nazală la un pacient, care are nevoie de o compoziție apoasă care conține o sare acetat sau metansulfonat a compusului I acceptabilă farmaceutic, în care compusul este dizolvat în compoziția apoasă la o concentrație între 150 mg/ml și 600 mg/ml. În anumite variante de realizare, boala este aritmia cardiacă. În alte variante de realizare, boala este angină stabilă. În variante alternative de realizare, boala este migrena. În variante particulare de realizare, aritmia cardiacă este PSVT, fibrilație atrială sau tahicardie ventriculară.

45

Variantele de realizare a invenției includ compoziția pentru utilizare într-o metodă din oricare dintre variantele de mai sus, în care compusul atinge o concentrație eficientă terapeutic în plasma pacientului în termen de 3 până la 5 minute de la administrarea la pacient.

50

Variantele de realizare a invenției includ, de asemenea, compoziția pentru utilizare într-o metodă din oricare dintre variantele de mai sus, care include suplimentar administrarea între 150 microlitri și 200 microlitri de compoziției apoasă la pacient.

55

Variantele preferate de realizare a invenției includ compoziția pentru utilizare într-o metodă din oricare dintre variantele de mai sus, în care pacientul este un om.

Variantele suplimentare de realizare a invenției includ utilizarea compoziției din oricare dintre variantele de mai sus, pentru fabricarea unui medicament pentru tratamentul unei boli selectate din grupul constând din aritmie cardiacă, angină stabilă și migrenă. În anumite variante de realizare, boala este aritmia cardiacă. În alte variante de realizare, boala este angină stabilă. În

60

variante alternative de realizare, boala este migrena. In variante particulare de realizare, aritmia cardiacă este PSVT, fibrilație atrială sau tahicardie ventriculară.

Invenția include, de asemenea, un procedeu de obținere a unei soluții formulate pentru administrare nazală la un pacient, în care metoda include etapele:

- 5 a. adăugarea unei soluții care conține un prim acid dizolvat la baza liberă a compusului din oricare dintre variantele de mai sus, pentru a forma un amestec;
- b. adăugarea la amestec a unei soluții care conține acid etilendiaminotetraacetic;
- c. încălzirea și agitarea mecanică a amestecului rezultat până când compusul este dispersat complet în amestec;
- 10 d. ajustarea pH-ului amestecului prin adăugarea la amestec a unei soluții care conține un al doilea acid dizolvat; și
- e. diluarea amestecului, astfel încât concentrația finală a compusului în soluție să fie de cel puțin 300 mg în fiecare 1 mililitru.

15 In anumite variante de realizare a invenției, primul acid dizolvat este selectat din grupul constând din acid acetic și acid metansulfonic.

In variante particulare de realizare, al doilea acid dizolvat este selectat din grupul constând din acid acetic, acid sulfuric și acid metansulfonic.

20 In variante suplimentare de realizare, pH-ul final al soluției este cuprins între aproximativ 4,0 și aproximativ 5,0. În variante preferate de realizare, pH-ul final al soluției este de aproximativ 4,5.

Variantele de realizare a invenției includ, de asemenea, metoda descrisă mai sus, în care soluția care conține sare a compusului I rămâne omogenă la 10°C timp de 4 zile. În variante alternative de realizare, soluția care conține sarea compusului I rămâne omogenă la 2-5°C timp de 7 zile.

25

DEFINIȚII

Termenul "tahicardie", așa cum este utilizat aici, se referă la o frecvență cardiacă la repaus care este crescută în raport cu o stare normală.

30 "Aritmie cardiacă", așa cum este utilizat aici, se referă la o afecțiune caracterizată prin ritmuri cardiace anormale care sunt neregulate, prea rapide, prea lente sau sunt conduse printr-o cale electrică anormală prin inimă. Aritmiile cardiace includ fibrilația atrială, care este caracterizată prin modele de descărcare electrică anormal de rapidă, care determină atriului să se contracte foarte rapid, afectând astfel pomparea eficientă a sângelui în ventricule. Aritmiile cardiace includ, de asemenea, PSVT, care este caracterizată printr-o frecvență cardiacă regulată și rapidă, cu origine în țesutul cardiac de deasupra ventriculelor. Aritmiile cardiace includ, de

35 de asemenea, tahicardie ventriculară care este caracterizată prin bătăi rapide ale inimii care au originea în camerele inferioare ale inimii.

Termenul "angină", așa cum este utilizat aici, se referă la disconfortul toracic resimțit din cauza bolilor ischemice cardiace. "Angina stabilă" este angina care este cauzată în principal de arterioscleroză.

40

Termenul "migrenă", așa cum este utilizat aici, este o boală caracterizată printr-o durere de cap recurentă care afectează, de obicei, o parte a capului și este adesea însoțită de greață, vărsături sau sensibilitate la lumină.

45 Termenul "excipient" este utilizat aici pentru a descrie orice ingredient, altul decât un compus activ (de ex., unul care are Formula I) descris aici. Excipienții pot include, de exemplu: agenți împotriva adeziunii, antioxidanți, lianți, acoperiri, auxiliari de comprimare, dezintegranți, coloranți (culori), emolienți, emulgatori, umpluturi (diluanti), formatori de pelicule sau de acoperiri, arome, parfumuri, agenți de alunecare (amplificatori de curgere), lubrifianți, conservanți, cerneluri pentru imprimare, absorbantți, agenți de suspendare sau de dispersare, îndulcitori sau ape pentru hidratare. Excipienții exemplificatori includ, dar nu sunt limitați la: hidroxitoluen butilat (BHT), carbonat de calciu, fosfat de calciu (dibazic), stearat de calciu, croscarmeloză, polivinil piroolidonă reticulată, acid citric, cospovidonă, cisteină, etilceluloză, gelatină, hidroxipropil celuloză, hidroxipropil metilceluloză, lactoză, stearat de magneziu, maltitol, manitol, metionină, metilceluloză, metil paraben, celuloză microcristalină, polietilenglicol, polivinil piroolidonă,

50 povidonă, amidon pregelatinizat, propil paraben, retinil palmitat, șelac, dioxid de siliciu, carboximetil celuloză sodică, citrat de sodiu, amidon glicolat de sodiu, sorbitol, amidon (porumb), acid stearic, acid stearic, zaharoză, talc, dioxid de titan, vitamina A, vitamina E, vitamina C, și xilitol. Excipienții suplimentari pot include, fără limitare, polisorbit, propilenglicol, hidroxipropil β-ciclodextrină, trietilcitrat, clorură de benzalconiu și N-dodecil-β-D-maltozidă.

60 Așa cum este utilizat aici, un „agent de chelatare” este o moleculă capabilă să formeze cel puțin două legături chimice cu un cation metalic, astfel încât să formeze un complex.

Așa cum este utilizat aici, un "acid aminopolicarboxilic" este o moleculă care include cel puțin o amină și cel puțin două grupări funcționale de acid carboxilic. Acizii carboxilici ai unui acid aminopolicarboxilic pot fi deprotonați, și există sub formă anionică ca grupări carboxilat. Exemplele de acizi aminopolicarboxilici includ, printre altele, fără limitare, acid iminodiacetic (IDA), acid nitrilotriacetic (NTA), acid pentetic (DTPA), acid etilendiaminotetraacetic (EDTA), acid etilenglicol tetraacetic (EGTA), (acid 1,2-bis(o-aminofenoxi)etan-N,N,N',N'-tetraacetic) (BAPTA), acid 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacetic (DOTA), și acid *N*-(*N*-(3-amino-3-carboxipropil)-3-amino-3-carboxipropil)azetidină-2-carboxilic (nicotianamină).

Așa cum este utilizat aici, termenul "administrare nazală" înseamnă absorbția unui compus sau a unei formulări acceptabile farmaceutic a unui compus, prin punerea în contact a compusului sau a formulării cu epiteliul nazal. Acest lucru poate fi realizat prin pulverizarea compusului sau a formulării în cavitatea nazală. De dorit, compusul este compusul I, verapamil, galopamil sau devapamil.

Așa cum este utilizat aici, o "sare acceptabilă farmaceutic" sau "sare de adiție acidă acceptabilă farmaceutic" a unui compus activ de bază acceptabil farmaceutic, este derivată din tratarea compusului cu un acid organic sau cu un acid anorganic. Sărurile de adiție acidă acceptabile farmaceutic includ pe cele derivate din tratarea compusului cu acid acetic sau cu acid metansulfonic.

Așa cum este utilizat aici, un "purtător acceptabil farmaceutic" se referă la un purtător capabil să suspende sau să dizolve compusul activ, și să aibă proprietățile de a fi netoxic și neinflamator într-un pacient. Mai mult decât atât, un purtător acceptabil farmaceutic poate include un aditiv acceptabil farmaceutic, cum ar fi un conservant, antioxidant, parfum, emulgator, colorant, sau excipient cunoscut sau utilizat în domeniul formulării medicamentelor, și care nu interferează în mod semnificativ cu eficacitatea terapeutică a activității biologice a agentului activ, și care este netoxic pentru pacient.

Așa cum este utilizat aici, termenul "formulare acceptabilă farmaceutic" se referă la o compoziție care include un purtător acceptabil farmaceutic și un compus activ, de ex., compusul cu Formula I.

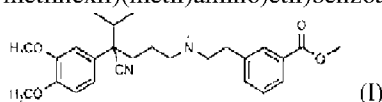
Așa cum este utilizat aici, termenul "cantitate eficientă terapeutic" se referă la o cantitate de un compus activ care, atunci când este administrat unui pacient, reduce, elimină sau previne unul sau mai multe simptome ale unei aritmii cardiace (cum ar fi PSVT), angine stabile, sau migrene. De dorit, o cantitate eficientă terapeutic de o formulare farmaceutică este o soluție apoasă care conține un compus din invenție (de ex., un compus având Formula I) într-un interval de concentrație de aproximativ 150 mg/ml până la aproximativ 600 mg/ml.

Aceste definiții și altele menționate în Manualul Merck, a 16-a ediție 1992 (Capitolul 25, pp. 461-498; Capitolul 25, pp. 498-507; și Capitolul 24, pp. 413-429) și ediția a 11-a 2006 a lui Goodman și Gilman „Bazele farmacologice ale compușilor terapeutici” (Capitolul 34, pp. 899-908; Capitolul 31, pp. 823-824 și pp. 830-832; și Capitolul 32, pp. 845-846), sunt încorporate aici prin referință.

Alte caracteristici și avantaje ale invenției vor fi evidente din următoarele descrieri detaliate și revendicări.

DESCRIERE DETALIATĂ

Prezenta invenție a rezultat din descoperirea surprinzătoare că un blocant al canalului de calciu caracterizat anterior poate fi formulat sub forma unei sări de adiție acidă derivată din acid acetic sau acid metansulfonic, astfel încât să prezinte o solubilitate foarte ridicată în soluție apoasă. Compusul din prezenta invenție include 3-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil))-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoat de metil, prezentat mai jos cu Formula I.



Formulările blocante ale canalelor de calciu cunoscute anterior, cum ar fi verapamilul și diltiazemul, nu oferă o ameliorare imediată a aritmiei cardiace, anginei stabile sau migrenei. Acest lucru se datorează, în parte, profilului farmacocinetic al acestor medicamente, așa cum au fost formulate. Ca compuși terapeutici orali, acești compuși intră în organism prin tractul gastro-intestinal, în care sunt supuși degradării și inactivării mediate de acid sau catalizate de enzime. Acești compuși intră încet în fluxul sanguin prin absorbție prin epiteliul intestinal. Până în prezent, această cale de administrare a împiedicat capacitatea acestor medicamente de a antagoniza rapid canale de calciu dependente de tensiune la situsul de semnalizare cardiacă deviantă care stă la baza aritmiei cardiace, cum ar fi PSVT. Ca atare, aceste medicamente sunt considerate în mod obișnuit

ca un regim de tratament preventiv cronic, și nu sunt utilizate pentru ameliorarea imediată a simptomelor unui episod al acestor boli. Mai mult decât atât, deoarece semnalizarea calciului modulează, de asemenea, contracțiile musculare cardiace normale, medicamentul ideal pentru tratamentul unui episod de aritmie cardiacă, cum ar fi PSVT, va fi absorbit rapid și, ulterior, va fi metabolizat și dezactivat rapid, astfel încât să se diminueze inhibarea canalului de calciu în afara țintei. Într-adevăr, efectele secundare obișnuite ale formulărilor orale de verapamil și diltiazem includ contractibilitatea atenuată a cardiomiocitelor și conducerea scăzută a nodului AV.

Săruri apoase solubile în apă

Compusul I și alți blocanți ai canalelor de calciu, cum ar fi verapamil, galopamil și devapamil, precum și enantiomerii și racemații acestor compuși, pot fi dizolvați în soluție apoasă și sunt formulați pentru administrare nazală. Administrarea nazală oferă un avantaj față de administrarea orală, prin faptul că agentul activ farmaceutic poate traversa rapid epiteliul nazal și intră imediat în fluxul sanguin. În acest mod, odată ce o cantitate eficientă terapeutic de compus activ este în fluxul sanguin, compusul poate perturba semnalizarea cardiacă aberantă în fibrele cardiace anormale, și poate oferi unui pacient ameliorarea unui episod de aritmie cardiacă, angină stabilă sau migrenă, odată ce acesta a început. După ce a persistat în sânge un timp suficient pentru a restabili activitatea adecvată a cardiomiocitelor, compusul este metabolizat și dezactivat în mod rapid, astfel încât sunt prevenite expunerea cardiacă prelungită și efectele secundare dăunătoare.

În ciuda mecanismelor de acțiune recunoscute ale compusului I, verapamil, galopamil și devapamil, administrarea nazală necesită o concentrație ridicată de un compus activ datorită limitei volumetric impuse de cavitatea nazală. Administrarea pulverizatei nazale este limitată, în mod obișnuit, la aproximativ 150 până la 200 μ l, dincolo de acest moment soluția lichidă începe să intre în gât. Aceasta, la rândul său, impune o limitare a cantității de agent activ farmaceutic care poate fi furnizată mucoasei epiteliale a cavității nazale.

Având în vedere prevalența fragmentelor alifactice aromatice și saturate, cuplată cu lipsa funcționalității de donare a legăturilor ionice sau de hidrogen, nu era de așteptat ca compusul I, verapamil, galopamil sau devapamil să fie ușor solubil în soluție apoasă. Mai mult decât atât, având în vedere că o soluție a unuia dintre acești compuși trebuie să fie foarte concentrată astfel încât să permită administrarea unei cantități eficiente terapeutic de medicament, în limita de volum impusă de cavitatea nazală, înainte de prezenta invenției, nu se știa dacă acest lucru ar putea fi realizat.

În mod surprinzător, soluțiile apoase concentrate de compus I ar putea fi obținute prin tratarea acestui compus cu anumiți acizi organici pentru a produce săruri de adiție acidă. Acidul metansulfonic și acidul acetic au fost capabili să formeze o soluție de sare cu compusul I cu concentrații suficiente pentru administrarea nazală. Pentru administrarea nazală, o soluție apoasă dorită de compus I va prezenta o solubilitate cuprinsă între aproximativ 150 mg/ml și 600 mg/ml (de ex., 150 \pm 25 mg/mL, 175 \pm 25 mg/mL, 200 \pm 25 mg/mL, 225 \pm 25 mg/ml, 250 \pm 25 mg/ml, 275 \pm 25 mg/ml, 300 \pm 25 mg/ml, 325 \pm 25 mg/ml, 350 \pm 25 mg/ml, 375 \pm 25 mg/ml, 400 \pm 25 mg/ml, 425 \pm 25 mg/ml, 450 \pm 25 mg/ml, 475 \pm 25 mg/ml, 500 \pm 25 mg/ml, 525 \pm 25 mg/ml, 550 \pm 25 mg/ml, 575 \pm 25 mg/ml, or 600 \pm 25 mg/mL). Aceste concentrații corespund unui procent de apă cuprins între 40% și 85% (g/v). În mod surprinzător, s-a descoperit că acidul acetic și acidul metansulfonic erau într-adevăr capabili să producă în mod individual săruri ale compusului I cu solubilitate ridicată în soluție apoasă. Solubilitatea ridicată a sărurilor acetat și mesilat ale compusului I face ca aceste săruri să fie adecvate pentru administrare nazală, deoarece concentrațiile mari de compus I care pot fi obținute în aceste forme de sare permit administrarea unei cantități eficiente terapeutic de compus în limita de volum dată de cavitatea nazală. Dată fiind similaritatea structurii chimice între compusul I și verapamil, galopamil și devapamil, precum și enantiomerii și racemații acestora, se așteaptă ca acești compuși să fie la fel de solubili în condițiile descrise aici.

O metodă obișnuită de măsurare a eficienței unui agent terapeutic pentru încheierea unui episod de aritmie cardiacă, cum ar fi PSVT, este prin analiza unei electrocardiografe (ECG) înregistrată de la un pacient care se confruntă cu un astfel de episod. Modelul unui ECG descrie amplitudinea și sincronizarea semnalizării electrice în țesutul cardiac, și pacienții care suferă de un episod de PSVT prezintă de obicei un profil ECG deviant, care este în concordanță cu semnalizarea aberantă în inimă. Una dintre caracteristicile principale ale semnalizării cardiace sănătoase este o întârziere temporală între inițierea potențialelor de acțiune atrială și ventriculară. O întârziere între semnalizarea în atri și ventricule este necesară pentru pomparea eficientă a sângelui. Semnalizarea în atri trebuie să aibă loc prima, astfel încât tot sângele din camerele atriale să fie expulzat în ventricule înainte de contractarea ventriculelor. Această întârziere este captată grafic pe un ECG ca segment PR, care este intervalul dintre începutul unei unde P (care

corespunde debutului depolarizării atriale) și complexul QRS (care corespunde debutului depolarizării ventriculare). Pacienții care suferă de un episod de PSVT, de obicei, resimt o întârziere redusă datorată semnalizării cardiace aberante care determină contractarea neregulată a țesutului de cardiomiocite (Basta și colab., *Cardiol. Clinici*, 1997, 587-598). Ca atare, acești

5 pacienți prezintă un segment PR redus atunci când sunt monitorizați prin analiza ECG.
 A fost arătat că o creștere de cel puțin 10% a segmentului PR al unui ECG înregistrat de la un pacient care suferă de o aritmie cardiacă, este bine corelată cu încheierea episodului de PSVT. De exemplu, o doză terapeutică de verapamil administrată intravenos la pacienții care
 10 suferă de un episod de PSVT s-a dovedit a induce o prelungire a PR de cel puțin 10%, ceea ce a fost corelat cu o eficacitate de 85 - 90% pentru încheierea episodului de PSVT (Reiter și colab., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1982, 711-720). A fost arătat, de asemenea, că administrarea intravenoasă de tecadenoson este capabilă să inducă încheierea PSVT cu o eficacitate de aproximativ 86% (32 din 37 de pacienți tratați au resimțit o ameliorare de la un episod de PSVT). Acest rezultat a fost corelat cu o prelungire medie a PR de 8,5%. În comun, aceste date indică faptul că un agent
 15 terapeutic capabil să inducă o prelungire a PR de cel puțin aproximativ 10% ar fi de dorit să fie eficient pentru încheierea unui episod de PSVT la un pacient. Au fost efectuate experimente în care soluțiile din invenție, care conțin sare acetat a compusului I dizolvată, au fost administrate nazal la pacienții care suferă de un episod de PSVT. Soluțiile care au fost administrate pacienților au conținut diferite concentrații de sare acetat a compusului I. În timpul studiului, o soluție, care
 20 conține o anumită concentrație de sare acetat a compusului I, a fost administrată unui pacient care a avut un episod de PSVT, și pacientul a fost monitorizat prin electrocardiografie pe toată durata experimentului. Administrarea de soluții de sare acetat a compusului I, care conține 60 mg sau mai mult de compus I, a fost capabilă să inducă o prelungire mediană de PR mai mare de 10% la
 25 pacienții care au prezentat un episod PSVT. Rezultatele acestor experimente demonstrează că o doză care conține 60 mg de compus I conține o cantitate de compus I care este eficientă terapeutic pentru încheierea unui episod de PSVT. Alte doze preferate de un compus descris aici, cum ar fi compusul I, verapamil, galopamil sau devapamil, includ doze care variază de la 15 mg până la 140 mg de compus activ (de ex., 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,
 30 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, etc.)

O soluție apoasă care conține sarea acetat sau metansulfonat a unui compus descris aici, cum ar fi compusul I, verapamil, galopamil sau devapamil, prezintă un interval particular de vascozitate. În anumite variante de realizare, vascozitatea unei astfel de soluții poate varia de la 10 mPa*s până la 70 mPa*s (de ex., 10 mPa*s, 15 mPa*s, 20 mPa*s, 25 mPa*s, 30 mPa*s, 35 mPa*s,
 35 40 mPa*s, 45 mPa*s, 50 mPa*s, 55 mPa*s, 60 mPa*s, 65 mPa*s, sau 70 mPa*s). De exemplu, o soluție care conține o sare a compusului I la o concentrație de 315 mg/ml a prezentat o vâscozitate între aproximativ 16,515 mPa*s până la aproximativ 37,505 mPa*s. În alt exemplu, o soluție care conține o sare a compusului I la o concentrație de 360 mg/ml a prezentat o vâscozitate cuprinsă între aproximativ 25,645 mPa*s până la aproximativ 63,105 mPa*s.

40

Amplificator de permeație

Pentru a prezenta un profil farmacocinetic ideal, un compus activ farmaceutic sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi formulată cu un material capabil să amplifice permeabilitatea agentului activ. În formularea din prezenta invenție, un compus descris aici, cum
 45 ar fi compusul I, verapamil, galopamil sau devapamil, va intra rapid în mod ideal în fluxul sanguin (de ex., în 3 până la 5 minute de la administrarea la un pacient).

50

Intr-o variantă preferată a prezentei invenții, amplificatorul de permeație al prezentei formulări este un agent de chelatare. Mai preferabil, agentul de chelatare este capabil să coordoneze ioni de calciu divalenți (Ca^{2+}). A fost arătat că celulele epiteliale ale mucoaselor sunt menținute în contact strâns prin formarea de joncțiuni strânse. Transportul paracelular al unui compus activ farmaceutic prin epitelii necesită ca compusul să pătrundă în aceste joncțiuni intercelulare. Transportul transcelular, alternativa transportului paracelular, necesită ca un compus să pătrundă în epitelii prin traversarea membranelor apicale și bazolaterale, un proces pentru care multe molecule nu sunt potrivite datorită volumelor lor moleculare mari. Agenții de chelatare fac
 55 posibil transportul paracelular, prin legarea și sechestrarea calciului intracelular (Cassidy și colab., *J. Cell Biol.*, 1967, 32: 685-698). Calciul este esențial pentru biogeneza joncțiunilor strânse între celulele epiteliale, și reducerea calciului intracelular compromite integritatea acestor joncțiuni și permite anumitor molecule să pătrundă în volumul intercelular dintre celulele vecine.

60

Agenții de chelatare exemplificatori capabili să coordoneze ionii de calciu includ acizi aminopolicarboxilici. Aceștia includ, printre altele, fără limitare, acid iminodiacetic (IDA), acid nitrilotriacetic (NTA), acid pentetic (DTPA), acid etilendiaminotetraacetic (EDTA), acid etilen

glicol tetraacetic (EGTA), (acid 1,2-bis(o-aminofenoxi)etan-N,N,N',N'-tetraacetic) (BAPTA), acid 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacetic (DOTA), și acid *N*-(*N*-(3-amino-3-carboxpropil)-3-amino-3-carboxpropil)azetid-2-carboxilic (nicotianamină). Într-o variantă de realizare preferată, agentul de chelatare este EDTA.

5 În ciuda utilizării agenților de chelatare, cum ar fi EDTA, pentru a crește capacitatea de permeație a medicamentelor prin țesutul epitelial, a fost totuși surprinzător faptul că utilizarea EDTA în prezenta formulare, a crescut permeația compusului I prin epiteliul nazal. Vestibulul nazal, care reprezintă aproximativ 3-4% din suprafața cavității nazale, nu are joncțiuni strânse și, astfel, nu este afectat de agenții de chelatare a calciului. A fost arătat că EDTA modulează formarea joncțiunilor strânse, dar chiar și atunci când joncțiunile sunt compromise, porii intercelulari din epiteliul nazal sunt deosebit de mici. Ca atare, a fost postulat că epiteliul nazal nu este susceptibil să moduleze permeabilitatea prin EDTA (Aungst și colab., *Pharma. Res.*, 1998, 5:305-308). În plus, capacitatea EDTA de a crește permeația unui compus prin epiteliul nazal este atenuată pe măsură ce greutatea moleculară a compusului crește (Nakanishi și colab., *Chem. Pharm. Bull.*, 1984, 32: 1628-1632).

Agenți de ajustare a pH-ului

10 În anumite variante de realizare a invenției, este de dorit să se ajusteze pH-ul soluției apoase care include sarea acetat sau metansulfonat acceptabilă farmaceutic a compusului I. pH-ul formulării poate fi ajustat prin tratarea soluției apoase, care include o sare a unuia dintre acești compuși, cu o soluție care include un reactiv acid sau bazic. În variante preferate de realizare, pH-ul formulării este ajustat prin titrarea soluției apoase cu o soluție care include un acid. PH-ul formulării este de dorit între 3,5 și 5,5, (de ex., 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 sau 5,5), și este cel mai de dorit 4.5. PH-ul formulării poate fi ajustat prin adăugarea la formulare a unei soluții apoase care conține un acid, astfel încât să scadă pH-ul la o valoare ideală. Acizi exemplificatori care pot fi folosiți pentru a titra o soluție apoasă care conține sare acetat sau metansulfonat acceptabilă farmaceutic a compusului I, sau includ, fără limitare, acid acetic, acid sulfuric și acid metansulfonic. În variante preferate de realizare, acidul utilizat pentru a ajusta pH-ul formulării este acid sulfuric sau acid metansulfonic.

Excipienți suplimentari

30 Formulările din prezenta invenție pot include alți agenți capabili să crească permeația, solubilitatea, stabilitatea sau eficacitatea sării acetat sau metansulfonat acceptabilă farmaceutic a compusului I. Excipienții acceptabili farmaceutic pot include agenți împotriva adeziunii, antioxidanți, lianți, acoperiri, auxiliari de comprimare, dezintegranti, coloranți (culori), emolienți, emulgatori, umpluturi (diluanti), formatori de pelicule sau de acoperiri, arome, parfumuri, agenți de alunecare (amplificatori de curgere), lubrifianți, conservanți, cerneluri pentru imprimare, absorbanti, agenți de suspenare sau de dispersare, îndulcitori sau ape pentru hidratare. Excipienții exemplificatori includ, dar nu sunt limitați la: hidroxitoluen butilat (BHT), carbonat de calciu, fosfat de calciu (dibazic), stearat de calciu, croscarmeloză, polivinil pirolidonă reticulată, acid citric, crospovidonă, cisteină, etilceluloză, gelatină, hidroxipropil celuloză, hidroxipropil metilceluloză, lactoză, stearat de magneziu, maltitol, manitol, metionină, metilceluloză, metil paraben, celuloză microcristalină, polietilenglicol, polivinil pirolidonă, povidonă, amidon pregelatinizat, propil paraben, retinil palmitat, șelac, dioxid de siliciu, carboximetil celuloză sodică, citrat de sodiu, amidon glicolat de sodiu, sorbitol, amidon (porumb), acid stearic, acid stearic, zaharoză, talc, dioxid de titan, vitamina A, vitamina E, vitamina C, și xilitol. Excipienții suplimentari pot include, fără limitare, polisorbitat, propilenglicol, hidroxipropil β -ciclodextrină, trietilcitrat, clorură de benzalconiu și *N*-dodecil- β -D-maltozidă.

40 Formularea din prezenta invenție poate include, în mod opțional, un purtător acceptabil farmaceutic. Exemplele de un purtător acceptabil farmaceutic includ, fără limitare, un conservant, antioxidant, parfum, emulgator, colorant, sau excipient cunoscut sau utilizat în domeniul formulării medicamentului, și care nu interferează în mod semnificativ cu eficacitatea terapeutică a activității biologice a agentului activ, și acesta este netoxic pentru pacient.

55 Sistemul de administrare nazală

Prezenta invenție furnizează, în plus, un sistem de administrare nazală pentru administrarea de soluții apoase de sare acetat sau metansulfonat acceptabilă farmaceutic a compusului I în cavitatea nazală a unui pacient care suferă de aritmie cardiacă, angină stabilă sau migrenă. Sistemul de administrare nazală din invenție include o soluție apoasă de sare acetat sau metansulfonat a compusului I într-o formă de dozare unitară. Această soluție poate conține în plus alte materiale, incluzând, fără limitare, un amplificator de permeație, un excipient acceptabil

farmaceutic și/sau un agent de ajustare a pH-ului. Sistemul de administrare nazală include forma de dozare unitară sub forma unei doze pentru pulverizare prin pompă. În acest fel, sistemul de administrare nazală poate fi utilizat pentru a administra o soluție apoasă care conține sare acetat sau metansulfonat a compusului I în cavitatea nazală a unui pacient, în timpul unui episod de

5 aritmie cardiacă, angină stabilă sau migrenă. La debutul unui episod, un pacient își poate administra singur cu ușurință această formulare care conține unul dintre acești compuși activi, prin introducerea aplicatorului sistemului de administrare nazală în cavitatea nazală și aplicarea presiunii prin apăsare pe pompa sistemului. Aceasta va declanșa eliberarea unui pulverizat care include soluția apoasă de sare a compusului activ în cavitatea nazală și pe epiteliul nazal.

10 Sistemul de administrare nazală este analog cu sistemele de administrare nazală care sunt disponibile în comerț, cum ar fi cele utilizate pentru administrarea de medicamente, cum ar fi Imitrex® (sumatriptan), vandut de GlaxoSmithKline (Brentford, Marea Britanie) și Zomig® (zolmitriptan), vandut de Impax Pharmaceuticals (Hayward, CA, SUA). Aceste sisteme includ un flacon, un piston, o cameră de turbionare și un dispozitiv de acționare. La aplicarea presiunii pe

15 dispozitivul de acționare, lichidul este forțat prin camera de turbionare și este eliberat sub formă de pulverizat. Aceste sisteme de administrare nazală includ adesea un mecanism cu punct de presiune pentru a se asigura că o presiune reproductibilă este aplicată pe sistem pentru a se obține eliberarea unui volum consistent de pulverizat (Raport și colab., Cefalee, 2006, 46: S 192-S201). Sistemul de administrare nazală din invenție include o formă de dozare unitară care nu conține mai mult decât patru (de ex., una, două, trei sau patru doze pentru pulverizare printr-o singură pompă. În

20 variante de realizare alternative, forma de dozare unitară nu include mai mult decât două (de exemplu, una sau două) doze pentru pulverizare printr-o singură pompă. Forma de dozare unitară poate fi configurată pentru a furniza nu mai mult decât 200 μl (de ex., 200 μl, 190 μl, 180 μl, 170 μl, 160 μl, 150 μl, 140 μl, 130 μl, 120 μl, 110 μl, sau 100 μl) de soluție apoasă, care include o sare a unui compus descris aici, cum ar fi compusul I, verapamil, galopamil sau devapamil. În variante

25 alternative de realizare, forma de dozare unitară este configurată pentru administrarea a nu mai mult decât 150 μl (de ex., 150 μl, 140 μl, 130 μl, 120 μl, 110 μl, sau 100 μl) de soluție apoasă, care include sarea acetat sau metansulfonat a compusului I.

30 *Procedee de formulare*

Prezenta invenție furbizează, în plus, procedee de obținere a unei soluții apoase care include o sare acetat sau metansulfonat acceptabilă farmaceutic a compusului I. În anumite variante de realizare a invenției, baza liberă a unuia dintre acești compuși este tratată cu o soluție care include un prim acid dizolvat. Amestecul rezultat conține sare de adiție acidă, care include

35 forma de aminiu protonat a compusului și baza conjugată a primului acid dizolvat. Exemplele de primul acid dizolvat care sunt adecvate pentru formarea sării compusului activ, includ acidul acetic și acidul metansulfonic. EDTA poate fi adăugată la această soluție. Primul acid dizolvat poate fi adăugat la compus pentru a forma o sare care conține compusul și între 0,5 și 1,5 echivalenți molari ai acidului. De exemplu, compusul poate fi tratat cu acid acetic pentru a forma o sare care

40 conține compusul și între 0,5 și 1,5 echivalenți molari de acid acetic în raport cu compusul. În mod alternativ, compusul poate fi tratat cu acid metansulfonic pentru a forma o sare care conține compusul și între 0,5 și 1,5 echivalenți ai acidului metansulfonic în raport cu compusul. În variante particulare de realizare, amestecul care conține sare este încălzit și agitat mecanic până când compusul este dispersat complet în amestec. În variante suplimentare de realizare, pH-ul

45 amestecului este apoi ajustat prin adăugarea la acest amestec a unei soluții care include al doilea acid dizolvat. Exemplele de al doilea acid dizolvat util pentru ajustarea pH-ului formulării, includ acid acetic, acid sulfuric și acid metansulfonic. În variante preferate de realizare, al doilea acid dizolvat este acidul sulfuric. În variante particulare de realizare, soluția este apoi diluată astfel încât concentrația finală a compusului în amestec să fie de cel puțin 300 mg în fiecare 1 mililitru

50 (de ex., 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 mg/ml, 570 mg/ml, 580 mg/ml, 590 mg/ml, 600 mg/ml, etc.).

Sărurile acetat și metansulfonat ale compusului I pot prezenta o solubilitate foarte mare

55 în soluție apoasă. O soluție apoasă care conține una dintre aceste sări poate rămâne omogenă pentru perioade îndelungate de timp, chiar și la concentrații mari și la temperaturi reduse. De exemplu, soluțiile foarte concentrate care conțin compusul I și între 0,5 și 1,5 echivalenți molari de acid acetic sau acid metansulfonic în raport cu compusul, rămân omogene la temperatura camerei, fără precipitare observabilă. În anumite variante de realizare, aceste soluții rămân omogene la

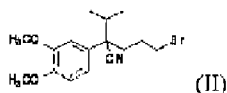
60 10°C timp de cel puțin 4 zile, și în variante alternative de realizare, aceste soluții rămân omogene la 2-5°C timp de cel puțin 7 zile. De exemplu, o soluție apoasă care conține 300 mg/ml de compus

I, un echivalent molar de acid metansulfonic, acetat de sodiu 10 mM și EDTA disodic 5 mM, ajustată la un pH de 4,5 cu acid metansulfonic, rămâne omogenă la temperatura camerei și la 2-5°C fără precipitare observabilă. Mai mult decât atât, această soluție rămâne omogenă chiar și la 0°C timp de cel puțin 7 zile. În plus, o soluție apoasă care conține 400 mg/ml de compus I, un echivalent molar de acid metansulfonic în raport cu compusul I, acetat de sodiu 10 mM și EDTA disodic 5 mM, ajustată la un pH de 4,5 cu acid metansulfonic, rămâne, de asemenea, omogenă la temperatura camerei, la 2-5°C, și rămâne omogenă la 0°C timp de cel puțin 7 zile. Într-un alt exemplu, o soluție care conține 350 mg/ml de compus I și un echivalent molar de acid acetic în raport cu compusul I, ajustată la un pH de 4,5 cu acid sulfuric 3,6 M, rămâne omogenă la temperatura camerei, și rămâne, de asemenea, omogenă la 10°C timp de cel puțin 3 zile. În plus, o soluție care conține mai mult decât 500 mg/ml de compus I și un echivalent molar de acid acetic în raport cu compusul I, ajustată la un pH de 4,5 cu acid sulfuric 3,6 M, rămâne omogenă la temperatura camerei.

Pentru ca această invenție să fie mai bine înțeleasă, sunt prezentate următoarele exemple. Aceste exemple sunt destinate doar ilustrării, și nu trebuie interpretate că limitează în vreun fel sfera de întindere invenției.

Exemplul 1: Sinteza 3-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil))-5-metilhexil)(metil amino)etil)benzoatului de metil

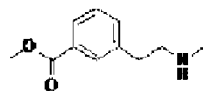
Partea I: Sinteza 5-brom-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-izopropilpentanitridului:



Metoda A, Etapa 1: La o soluție de 9,99 g (56,4 mmoli) de (3,4-dimetoxifenil)acetonitril în 141 ml de tetrahidrofuran (THF) la -30°C, au fost adăugați încet 56,4 ml (56,4 mmoli) de bis(trimetilsilil) de sodiu (NaHMDS, 1,0 M în THF). Amestecul a fost agitat la -30°C timp de 10 minute și au fost adăugați 10,6 ml (113,0 mmol) de 2-bromopropan. Amestecul a fost încălzit la reflux timp de 2 ore (h), apoi a fost lăsat la 22°C timp de aproximativ 16 ore. A fost adăugată o soluție apoasă saturată de NH₄Cl, și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură, a fost uscat (Na₂SO₄), a fost filtrat și evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel prin eluare mai întâi cu hexan și apoi acesta a fost crescut treptat până la 15% acetat de etil/hexan, pentru a se obține 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-metilbutanenitril sub forma unui ulei.

Metoda A, Etapa 2: La o soluție de 11,21 g (51,1 mmol) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-metilbutanenitril în 126 ml de tetrahidrofuran (THF) la -30°C, au fost adăugați încet 46,0 ml (46,0 mmol) de sodiu bis(trimetilsilil)amidă (NaHMDS, 1,0 M în THF). Amestecul a fost agitat la -30°C timp de 10 minute, și au fost adăugați prin picurare 9,40 ml (256 mmoli) de 1,3-dibromopropan. Amestecul a fost încălzit la 22°C și a fost agitat timp de aproximativ 16 ore. Apoi a fost adăugată o soluție apoasă saturată de NH₄Cl, și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură, a fost uscat (Na₂SO₄), a fost filtrat și evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel prin eluare mai întâi cu hexan și apoi acesta a fost crescut treptat până la 15% acetat de etil/hexan, pentru a se obține 5-brom-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-izopropilpentanenitril sub forma unui ulei.

Partea II: Sinteza 3-(2-(metilamino)etil)benzoatului de metil:



La o soluție de 5,71 g (24,9 mmoli) de 3-bromometilbenzoat de metil în 36 ml de metanol, au fost adăugate 2,11 g (32,4 mmol) de cianură de potasiu. Amestecul a fost refluxat timp de aproximativ 16 ore, a fost răcit la 22°C și a fost filtrat. Filtratul a fost evaporat și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel, prin eluare mai întâi cu hexan și apoi acesta a fost crescut treptat până la 15% acetat de etil/hexan, pentru a se obține 3-(cianometil)benzoat de metil.

La o soluție de 1,31 g (7,48 mmoli) de 3-(cianometil)benzoat de metil în 31 ml de THF agitată la -10°C au fost adăugate încet 710 mg (18,7 mmol) de borohidru de sodiu, urmată de 1,44 ml (18,7 mmoli) de acid trifluoroacetic. Amestecul a fost încălzit la 22°C și a fost agitat timp de aproximativ 16 ore. La amestec au fost adăugate cu atenție aproximativ 100 ml de apă (evoluție de gaz). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (5 x 50 ml). Faza organică a fost spălată cu

saramură, a fost uscată (Na_2SO_4), a fost filtrată și evaporată, pentru a se obține 3-(2-aminoetil)benzoat de metil, care a fost folosit fără purificare în etapa următoare.

5 *Metoda B:* La 5,12 g (28,6 mmoli) de 3-(2-aminoetil)benzoat de metil în 71 ml de tetrahidrofuran (THF), au fost adăugate 7,48 g (34,3 mmoli) de BOC_2O . Amestecul a fost agitat timp de aproximativ 16 ore la 22°C , și au fost adăugați 100 ml de apă. Amestecul a fost extras cu acetat de etil (2 x 100 ml), și faza organică a fost spălată cu saramură, a fost uscată (Na_2SO_4) și evaporată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel, prin eluare mai întâi cu hexan și apoi acesta a fost crescut treptat până la 20% acetat de etil/hexan, pentru a se obține 3-(2-(terț-butoxicarbonilamino)etil)benzoat de metil, care a fost ulterior transformat în III prin metoda C

10 (descrisă mai jos).
Metoda C, Etapa 1: La o soluție de 3-(2-(terț-butoxicarbonilamino)etil)benzoat de metil în THF anhidru în atmosferă de azot, a fost adăugat prin picurare NaHMDS (1,0 M în THF) la 0°C . După agitare timp de 10 min, a fost adăugat sulfat de dimetil, și reacția a fost încălzită la 22°C și a fost agitată timp de aproximativ 16 ore. Reacția a fost stinsă prin adăugarea a 25 ml de NaHCO_3 saturat, și amestecul a fost extras cu DCM (2 x 25 ml). Extractele organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4) și evaporate, și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel, prin eluare mai întâi cu hexan și apoi acesta a fost crescut treptat până la 10% acetat de etil/hexan, pentru a se obține 3-(2-(terț-butoxicarbonil(metil)amino)etil)benzoat de metil.

15 *Metoda C, Etapa 2:* La o soluție de 3-(2-(terț-butoxicarbonil(metil)amino)etil)benzoat de metil în DCM la 0°C a fost adăugat acid trifluoroacetic (TFA). Reacția a fost încălzită la 22°C , a fost agitată timp de 3 ore și apoi au fost evaporați solvenții. Reziduul a fost împărțit între 100 ml de acetat de etil și 100 ml de NaOH 1 N care a fost saturat cu NaCl . Stratul apos a fost extras din nou cu acetat de etil (6 x 50 ml), și substanțele organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4) și evaporate, pentru a se obține 2c sub forma unui ulei incolor.

25 Partea III: Reacția compusului II cu compusul III a condus la obținerea compusului I. Analiza produsului prin spectrometrie de masă a relevat un maxim cu un raport masă-sarcină (m/z) de 453, care corespunde ionului molecular M+H al compusului I.

Exemplul 2: Soluție concentrată de sare acetat a compusului I

30 O soluție apoasă concentrată de sare acetat a compusului I este formată conform protocolului următor:

O soluție apoasă de acid sulfuric 7,5 M este obținută mai întâi prin diluarea acidului sulfuric concentrat în apă și amestecarea manuală într-o sticlă sigilată, scăderea periodică a presiunii prin eliberarea capacului sticlei. Separat, $175 \pm 1,0$ g de compus I sunt distribuiți dintr-un recipient preîncălzit într-un flacon din sticlă, și sunt menținuți la o temperatură de $50 \pm 2^\circ\text{C}$ într-o baie de apă. Apoi, la compusul I sunt adăugați $96,7 \pm 0,2$ ml de o soluție de acid acetic 4,0 M, urmată de 83,3 m $\pm 0,2$ ml de o soluție de EDTA 31,8 mM. Amestecul care conține enantiomerul (-) (enantiomer S) al compusului I, a fost menținut la $50 \pm 2^\circ\text{C}$ și a fost agitat folosind o bară de agitare magnetică în timpul ambelor adăugări. Încălzirea și agitarea sunt continuate până când compusul pare să fie complet dispersat în amestec.

După dispersarea completă a compusului I, soluția de acid sulfuric 7,5 M este adăugată prin picurare la amestecul de compus I, până se atinge un pH de $5,0 \pm 0,1$. În acest moment, încălzirea este întreruptă și amestecul continuă să se agite. Amestecul este apoi lăsat să se răcească la 2°C , temperatura ambiantă. Apoi este adăugată prin picurare o soluție de acid sulfuric 0,9 M până la un pH de $4,5 \pm 0,1$. Amestecul care conține compusul I este apoi diluat până la 90% din volumul țintă final prin adăugarea de apă la amestec, și pH-ul este monitorizat după această diluare. Dacă este necesar, pH-ul este redus înapoi la $4,5 \pm 0,1$ prin adăugare prin picurare de acid sulfuric 0,9 M. Amestecul este apoi diluat prin adăugare de apă, până la volumul final țintă.

50 Acest protocol poate fi adaptat cu ușurință pentru a furniza o soluție concentrată de sare metansulfonat a compusului I.

Exemplul 3: Administrarea nazală a compusului I

Un pacient care se confruntă cu un episod de PSVT poate utiliza un sistem de administrare nazală, care conține sare acetat sau metansulfonat a compusului I pentru a-și autoadministra nazal o cantitate eficientă terapeutică de compus I și pentru a atenua simptomele acestui episod. La debutul unui episod de PSVT, un pacient poate aduce sistemul de administrare nazală până la nas, astfel încât aplicatorul sistemului să fie introdus în cavitatea nazală. Sistemul de administrare nazală este de obicei ținut între al doilea și al treilea deget, și degetul mare al pacientului este plasat pe dispozitivul de acționare. Acest procedeu este similar cu utilizarea sistemelor de administrare nazală disponibile comercial, cum ar fi cele utilizate pentru administrarea unor medicamente, cum ar fi Imitrex® (sumatriptan), vandut de GlaxoSmithKline (Brentford, Marea Britanie) și Zomig® (zolmitriptan), vândut de Impax Pharmaceuticals

(Hayward, CA, SUA). Pacientul poate apoi aplica presiune asupra dispozitivului de acționare, care forțează soluția lichidă care conține sarea acetat sau de metansulfonat a compusului I dizolvată într-o cameră de turbionare, determinând eliberarea soluției din vârful aplicatorului sub formă de pulverizat. Soluția poate fi administrată ca una, două, trei sau patru doze pentru pulverizare printr-o singură pompă, pentru a elibera 60 mg sau mai mult de compus I la epiteliul nazal.

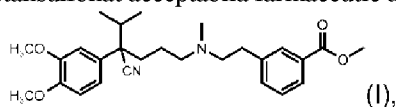
- 5 Pulverizatul administrat așa cum a fost descris furnizează soluția, care conține sare acetat sau metansulfonat a compusului I, la epiteliul nazal, permițând compusului I să pătrundă în epiteliu și să intre rapid în fluxul sanguin. Sarea acetat sau metansulfonat a compusului I administrat în acest mod atinge o concentrație maximă în plasmă în 3 până la 5 minute după administrarea la pacient, și sunt observate concentrații minime ale compusului în plasmă în intervalul de la 50 până la 60 minute de la administrare. În acest mod, pacientul resimte foarte curând o ameliorare a unui episod de PSVT după administrare și, din datorită profilului farmacocinetic ideal al compusului I, medicamentul nu persistă în fluxul sanguin suficient de mult timp pentru a induce efecte secundare adverse.
- 10

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2008/019106
- ARNOLD, T.H. ET AL.: 'Pharmacodynamics of acute intranasal administration of Verapamil: Comparison with IV and Oral Administration' BIOPHARMACEUTICS AND DRUG DISPOSITION vol. 6, no. 4, 1985, pages 447 - 454, XP055321160
- YENIL, O. ET AL.: 'Preparation and Evaluation of Bioadhesive Inserts Containing Verapamil Hydrochloride for Nasal Delivery' LATIN AMERICAN JOURNAL OF PHARMACY vol. 32, no. 8, 2013, pages 1170 - 1177, XP055321163
- WO-A1-2010/107964
- CA-A1- 2 693 627
- ABDEL MOUEZ, M. ET AL.: 'Bioavailability Enhancement of Verapamil HCl via Intranasal Chitosan' EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES vol. 51, 2014, pages 59 - 66, XP028772604
- US-A1- 2005 191 245
- US-A1- 2009 318 413

(57) Revendicări:

1. O compoziție apoasă formulată pentru administrare nazală, care cuprinde o sare acetat sau metansulfonat acceptabilă farmaceutic a compusului I



sau a unui racemat sau enantiomer al acestuia, în care compusul I, sau racematul sau enantiomerul acestuia, este dizolvat în compoziția apoasă la o concentrație între 150 mg/ml și 600 mg/ml.

2. Compoziția apoasă din revendicarea 1, în care compusul este enantiomerul S al compusului I.

3. Compoziția apoasă din revendicarea 1 sau 2, în care concentrația este de aproximativ 350 mg/ml sau aproximativ 450 mg/ml.

4. Compoziția apoasă din oricare dintre revendicările 1-3, în care compoziția apoasă cuprinde de la 40% până la 85% (g/v) de apă sau, în care compoziția apoasă are un pH de 4,5 ± 1,5.

5. Compoziția din oricare dintre revendicările 1-4, în care compoziția apoasă cuprinde compusul I și între 0,5 și 1,5 echivalenți molari de acid acetic în raport cu compusul sau, în care compoziția apoasă cuprinde compusul I și între 0,5 și 1,5 echivalenți molari de acid metansulfonic în raport cu compusul.

6. Compoziția apoasă din oricare dintre revendicările 1-5, în care compoziția cuprinde în plus

i) un agent de chelatare, în special, în care agentul de chelatare este un acid aminopolicarboxilic;

ii) EDTA; și/sau

iii) un agent de ajustare a pH-ului selectat din grupul constând din acid sulfuric și acid metansulfonic, în special, în care agentul de ajustare a pH-ului este acidul sulfuric.

7. Compoziția din oricare dintre revendicările 1-6, în care compoziția prezintă o vâscozitate între 10 mPa*s și 70 mPa*s.

8. Compoziția din oricare dintre revendicările 1-7, în care compoziția cuprinde în plus un excipient acceptabil farmaceutic, în special, în care excipientul este polisorbit sau propilenglicol.

9. Compoziția din oricare dintre revendicările 1-8, în care soluția apoasă, care cuprinde sarea compusului I, rămâne omogenă la temperatura camerei, rămâne omogenă la 10°C timp de 4 zile sau rămâne omogenă la 2-5°C timp de 7 zile.

10. Un sistem de administrare nazală, care cuprinde o compoziție din oricare dintre revendicările 1-9 într-o formă de dozare unitară, care cuprinde nu mai mult decât patru doze pentru pulverizare printr-o singură pompă, sau o formă de dozare unitară care cuprinde nu mai mult decât două doze pentru pulverizare printr-o singură pompă, în special, în care forma de dozare unitară este configurată pentru administrarea a cel mult 200 de microlitri de compoziție în fiecare nară a unui pacient, sau pentru administrarea a cel mult 150 de microlitri de compoziție în fiecare nară a unui pacient.

11. O compoziție, care cuprinde sarea acetat sau metansulfonat a compusului I.

12. Compus I pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli selectate din grupul constând din aritmie cardiacă, angină stabilă și migrenă, metoda menționată cuprinzând administrarea nazală la un pacient, care are nevoie de aceasta, a unei compoziții apoase care cuprinde o sare farmaceutic a compusului I sau sarea metansulfonat a compusului I, acetat acceptabilă, în care compusul I este dizolvat în compoziția apoasă la o concentrație între 150 mg/ml și 600 mg/ml.

13. Compus I pentru utilizarea din revendicarea 12,

i) în care aritmia cardiacă menționată este PSVT, fibrilație atrială sau tahicardie ventriculară;

ii) în care compusul atinge o concentrație eficientă terapeutic în plasma pacientului în 3 până la 5 minute de la administrare la pacient;

iii) în care metoda cuprinde administrarea între 150 microlitri și 200 microlitri de compoziție apoasă la pacient; și/sau

iv) în care pacientul este un om.

14. Un procedeu de obținere a unei soluții formulate pentru administrare nazală la un pacient, procedeul cuprinzând etapele

a. adăugarea unei soluții care cuprinde un prim acid dizolvat la baza liberă a unui compus din revendicarea 1, pentru a forma un amestec, în care primul acid dizolvat este selectat din grupul constând din acid acetic și acid metansulfonic;

b. adăugarea la amestec a unei soluții care cuprinde acid etilendiaminotetraacetic;

c. încălzirea și agitarea mecanică a amestecului rezultat până când compusul este dispersat complet în amestec;

d. ajustarea pH-ului amestecului prin adăugarea la amestec a unei soluții care cuprinde un al doilea acid dizolvat; și

e. diluarea amestecului astfel încât concentrația finală a compusului în soluție să fie de cel puțin 300 mg în fiecare 1 mililitru.

15. Procedeul din revendicarea 14,

i) in care al doilea acid dizolvat este selectat din grupul constand din acid acetic, acid sulfuric și acid metansulfonic; sau

ii) in care pH-ul final al soluției este între aproximativ 4,0 și 5,0, în special, în care pH-ul final al soluției este de aproximativ 4,5; sau

iii) in care soluția, care cuprinde sarea compusului, rămâne omogenă la 10°C timp de 4 zile; sau

iv) in care soluția, care cuprinde sarea compusului, rămâne omogenă la 2-5°C timp de 7 zile.