



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI 0714012-6 A2**

(22) Data de Depósito: 26/06/2007
(43) Data da Publicação: 02/04/2013
(RPI 2204)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/197
A61K 47/18
A61P 9/00

(54) **Título:** FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA AQUOSA DE ÁCIDO 4-[[[(4-CARBOXIBUTIL)-{2-[(4-FENETIL-BENZIL)ÓXI]-FENETIL}AMINO)METIL]BENZÓICO

(30) **Prioridade Unionista:** 06/07/2006 DE 10 2006 031 175.2

(73) **Titular(es):** Bayer Healthcare AG

(72) **Inventor(es):** Bernd Kuhn, Daniel Wagner

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007005625 de 26/06/2007

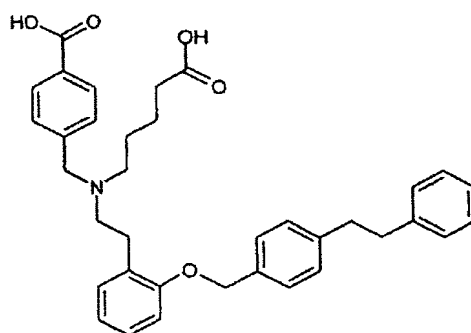
(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/003414 de 10/01/2008

(57) **Resumo:** FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA AQUOSA DE ÁCIDO 4-[[[(4-CARBOXIBUTIL)-{2-[(4-FENETIL-BENZIL)ÓXI]-FENETIL}AMINO)METIL]BENZÓICO. A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica aquosa, que contém ácido 4-[[[(4-carboxibutil)-{2-[(4-fenetilbenzil)óxi]fenetil}amino)metil]benzóico ou um sal do mesmo. A presente invenção refere-se especialmente a uma formulação farmacêutica aquosa, que contém ácido 4-[[[(4-carboxibutil)-{2-[(4-fenetilbenzil)óxi]fenetil}amino)metil]benzóico ou um sal do mesmo e amino-2(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA AQUOSA DE ÁCIDO 4-[[[(4-CARBOXIBUTIL)-{2-[[[(4-FENETIL-BENZIL)ÓXI]-FENETIL}AMINO)METIL]BENZÓICO".**

A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica aquosa, que contém ácido 4-[[[(4-carboxibutil)-{2-[[[(4-fenetilbenzil)óxi]fenetil}amino)metil]benzóico ou um sal do mesmo. A presente invenção refere-se especialmente a uma formulação farmacêutica aquosa, que contém ácido 4-[[[(4-carboxibutil)-{2-[[[(4-fenetilbenzil)óxi]fenetil}amino)metil]benzóico e amino-2(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol).

Ácido 4-[[[(4-carboxibutil)-{2-[[[(4-fenetilbenzil)óxi]fenetil}amino)metil]benzóico (composto 1) é um ativador da guanilatociclase solúvel com efeito sobre o sistema circulatório cardíaco e corresponde à seguinte fórmula:



(1).

O composto 1 e seu efeito sobre a guanilatociclase solúvel foram descritos pela primeira vez na WO 01/19780. A WO 01/19780 não descreve, contudo, preparações farmacêuticas, que são adequadas para a administração parenteral. Há uma necessidade, especialmente para o tratamento de pacientes em unidades de terapia intensiva, que não são capazes de tomar a medicação por via oral, de uma tal solução de infusão administrável por via parenteral.

Há especialmente dois motivos em favor de uma aplicação parenteral:

1) o uso oral da substância é possível, devido ao curto tempo de semivalor da substância, somente com a administração várias vezes ao dia. Ao mesmo tempo, opõe-se ao desenvolvimento de uma formulação de libe-

ração retardada clássica o fato, de que a substância é absorvida em quantidades satisfatórias apenas na parte superior do trato gastrointestinal.

2) O composto 1 é desenvolvido para a aplicação na insuficiência cardíaca aguda. A aplicação da substância ativa é efetuada usualmente aqui na medicina intensiva. A aplicação oral é complicada em pacientes intensivos correspondentes. A administração de uma infusão intravenosa, ao contrário, assegura o cumprimento da regra (compliance) e possibilita uma dosagem exata adaptada individualmente. Por isso, uma solução intravenosa, neste caso, é a formulação de escolha.

No âmbito dos trabalhos de desenvolvimento, foi verificado, que a solubilidade em solventes fisiológicos comuns não é suficiente, para obter soluções fisicamente estáveis.

O objetivo é, apesar deste problema, formular soluções de infusão compatíveis e ao mesmo tempo, estáveis ao armazenamento. Neste caso, o uso de coadjuvantes é limitado a substâncias, que são adequadas para a autorização mundial de um medicamento parenteral.

Foi verificado, que um ajuste de pH com tampões comuns não leva a uma formulação estável com solubilidade suficiente.

Surpreendentemente, o composto 1 forma com amino-2(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol) um sal, que apresenta uma solubilidade suficiente com um valor de pH abaixo de 9,0 e dessa maneira, pode servir como base para uma formulação estável e fisiologicamente compatível. O trometamol é conhecido pelo técnico. Ao mesmo tempo, o uso de trometamol tem a vantagem, de que uma queda do pH durante o armazenamento e uma precipitação da substância ativa associada com esta devido à reduzida solubilidade, é impedida pelo bom efeito tampão de trometamol na faixa de pH entre 8 – 9.

A dose diária razoável para o composto 1 encontra-se na faixa de 2 a 20 mg, em um frasco de 50 ml. Dessas especificações razoáveis para a dose da substância ativa (2 – 20 mg em 50 ml) resulta uma concentração da substância ativa alvo na solução na faixa entre 0,04 e 0,4 mg/ml. A solubilidade da substância ativa em um veículo adequado à temperatura ambien-

te deveria ser maior pelo menos em torno do fator 3 (margem de segurança), especialmente também para evitar precipitações das soluções em um armazenamento a frio devido a uma solubilidade demasiadamente baixa.

Com base em vários grupos ionizáveis do composto 1 (pK_{s1} : 4,0 / pK_{s2} : 4,7 / pK_{s3} : 8,3), foram realizados ensaios, que melhoram a solubilidade ajustando pH para valores maiores do que pH 7,4. Contudo, há limites para aumentar o valor do pH devido à aplicação como infusão. Valores de pH a partir de 9,0 são limitrofes em relação à compatibilidade fisiológica. O uso de tampões e bases usuais não levou a uma formulação usável. A tabela 1 mostra as solubilidades do composto 1 em diversos meios tampão.

Tabela 1: Solubilidade do composto 1 em diversos meios tampão

Nome do Tampão	pH atual	Solubilidade de Saturação [mg/ml]
Solução tampão de fosfato	6,0	0,0002
Solução tampão de tetrabutylamônio	7,0	0,0128
Solução tampão de fosfato	7,2	0,0084
Solução tampão de fosfato	7,4	0,0215
Solução tampão salina	7,4	0,0190
Solução tampão de ácido cítrico	7,4	0,0131
Solução tampão de fosfato (0,2 M)	7,5	0,0158
Solução tampão de fosfato (0,3 M)	7,5	0,0013
Solução tampão de HEPES	7,5	0,0358
Solução tampão de citrato de sódio	7,8	0,1601
Solução tampão de fosfato	8,0	0,0032
Solução tampão de ácido cítrico	8,0	0,0642
Solução tampão de fosfato	9,0	0,6826
Solução tampão de cloreto de amônio	9,5	75,7
Solução tampão de dietanolamina	10,0	89,8

Fundamentalmente, o trometamol pode ser usado na formulação em uma concentração de 0,002 até 0,2 M. Uma concentração de 0,01 M comprovou-se como sendo particularmente favorável. Em concentrações baixas demais, o efeito tampão não é suficiente, para assegurar uma formulação estável. Em concentrações altas demais deve-se contar ainda mais com efeitos farmacológicos indesejáveis, pois a carga do tampão sobre os tampões fisiológicos do sangue é alta demais. O trometamol é aplicado por via intravenosa em concentrações mais elevadas como substância ativa contra a hiperacidez. Neste caso, o fabricante (Braun, Melsungen) recomenda não ultrapassar uma concentração de 0,3 M em infusões. Do ponto de vista

farmacológico-tóxico, deve-se almejar uma concentração de trometamol a mais baixa possível.

5 Uma concentração do composto 1 de 0,5 mg/ml corresponde a uma molaridade de 0,001 M, de maneira que uma completa formação de sal para concentrações de até 0,5 mg/ml já está assegurada através de concentrações de trometamol de 0,0015 M e acima.

10 Enquanto o uso de trometamol nas soluções é essencial para a solubilidade do composto 1, a concentrações na faixa de cerca de 0,2 a 0,5 mg/ml, também é vantajoso empregar trometamol como coadjuvante para soluções de infusão também em soluções do composto 1 de baixa concentração.

15 Ensaios de diluição em soluções com um teor de substância ativa de 0,05 mg/ml mostraram, que essas podem ser diluídas em uma ampla faixa de pH estável e dessa maneira, sem problemas, quando elas são tamponadas com uma quantidade suficiente de trometamol.

Sem o uso de trometamol e com o uso de trometamol em uma concentração de somente 0,001 M, o pH cai fortemente já com pequena diluição (1+5). Aqui há um alto risco, de que a substância ativa precipitará ao diluir com outras soluções de infusão (tabela 2 a-c).

Tabela 2: Diluibilidade de soluções contendo composto 1

a) sem trometamol:

Proporção de Mistura	1+5	1+10	1+250
Meio de Diluição	Solução de NaCl	Solução de NaCl	Solução de NaCl
Volume final após a diluição	251 ml	275 ml	300 ml
Valor do pH antes da diluição	8,51	8,51	8,51
Valor do pH do meio de diluição	6,18	6,21	6,14
Valor do pH após a diluição	6,40	6,58	6,70

b) com trometamol 0,001 molar:

Proporção de Mistura	1+5	1+10	1+250
Meio de Diluição	Solução de NaCl	Solução de NaCl	Solução de NaCl
Volume final após a diluição	251 ml	275 ml	300 ml
Valor do pH antes da diluição	8,69	8,69	8,69
Valor do pH do meio de diluição	6,25	6,06	6,12
Valor do pH após a diluição	8,43	8,05	6,61

c) com trometamol 0,01 molar:

Proporção de Mistura	1+5	1+10	1+250
Meio de Diluição	Solução de NaCl	Solução de NaCl	Solução de NaCl
Volume final após a diluição	251 ml	275 ml	300 ml
Valor do pH antes da diluição	8,74	8,74	8,74
Valor do pH do meio de diluição	6,06	6,01	5,95
Aparência da solução	límpida	límpida	límpida

Em ensaios de titulação foi possível mostrar, que uma carga ácida com ácido clorídrico 0,01 N em soluções sem trometamol leva a uma queda tão forte do pH já com adição de menos do que 1 ml ao conteúdo total de um frasco de infusão de 50 ml, que a substância ativa precipita. Em uma
5 adição de tampão de trometamol 0,001 M, observam-se precipitações na adição de cerca de 5 ml de ácido clorídrico 0,01 N. A solução com um teor de trometamol de 0,01 M, ao contrário, é estável contra precipitações até a adição de ácido de mais do que 35 ml de ácido clorídrico 0,01 N.

Soluções, que contêm o composto 1 em uma concentração de
10 0,05 mg/ml e trometamol em uma concentração de 0,01 M, podem ser diluídas sem problemas com soluções de infusão padrão por uma ampla faixa. Para isso, são efetuados os ensaios de diluição representados na tabela 3:

Tabela 3: Diluíbilidade de soluções contendo o composto 1

a) Diluições com solução de cloreto de sódio:

Proporção de Mistura	1:2	1:4	1:10	1:20	1:40	1:200
Meio de Diluição	Solução de NaCl	Solução de NaCl	Solução de NaCl	Solução de NaCl	Solução de NaCl	Solução de NaCl
Volume final após a diluição	10 ml	20 ml	50 ml	100 ml	200 ml	1000 ml
Valor do pH após a diluição	8,67	8,65	8,57	8,54	8,40	7,85

b) Diluições com outros meios:

Proporção de Mistura	1:10	1:10	1:10
meio de diluição	Solução de glicose	Água	Solução de placebo
volume final após a diluição	50 ml	50 ml	50 ml
valor do pH após a diluição	8,37	8,61	8,72

Todos os ensaios de diluição foram efetuados duas vezes. Em nenhuma das soluções examinadas ocorreram precipitações. Foi demonstrado, que uma queda nítida dos valores de pH para a faixa abaixo de 8,0 ocorrem somente em diluições mais fortes do que 1:40. Em diluições tão fortes não há mais o risco de precipitação da substância ativa, pois o limite de solubilidade do composto 1 não é mais atingido devido a grande quantidade de meio de diluição.

Através da invenção, é possível produzir soluções de infusão estáveis e compatíveis contendo o composto 1. As soluções de infusão podem ser aplicadas ou não diluídas ou diluídas, por exemplo, como infusão bypass com outras soluções de infusão padrão, tal como solução isotônica de cloreto de sódio ou de glicose.

A vantagem da aplicação diluída é que há uma maior margem para adaptações de concentração e dosagem para uma ótima terapia farmacêutica individualmente talhada para o paciente.

Dessa maneira, o objeto da invenção são formulações farmacêuticas aquosas, que contém o ácido 4-[[[(4-carboxibutil)-{2-[(4-fenetilbenzil)óxi]fenetil}amino)metil]benzóico (composto 1) ou um sal do mesmo. A presente invenção refere-se especialmente a uma formulação farmacêutica aquosa, que contém o ácido 4-[[[(4-carboxibutil)-{2-[(4-fenetilbenzil)óxi]fenetil}amino)metil]benzóico (composto 1) ou um sal do mesmo e amino-2(hidro-ximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol).

Sais fisiologicamente aceitáveis podem ser sais de metais ou de amônio do composto (1). De modo particular, preferem-se, por exemplo, sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, bem como sais de amônio, que são derivados de amoníaco ou aminas orgânicas, tais como, por exemplo, etilamina, di- ou trietilamina, di- ou trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, arginina, lisina ou etilenodiamina.

Uma formulação farmacêutica aquosa no sentido da presente invenção, é uma formulação, que contém essencialmente água como solvente. Contudo, dependendo do volume de infusão a ser administrado, ela pode conter eventualmente solventes orgânicos miscíveis com água em uma

proporção de até 50% (m/v), preferivelmente menos do que 30% (m/v), desde que estes não levem a um prejuízo da tolerância fisiológica da formulação. De modo particularmente preferido, a formulação farmacêutica aquosa da invenção não contém essencialmente quaisquer solventes orgânicos.

5 A formulação farmacêutica aquosa da invenção contém convenientemente 0,0005% (m/v) (0,0001% m/v significa 0,001 g/100 ml) até 1% (m/v), preferivelmente 0,0025 até 0,25% (m/v), de modo particularmente preferido, 0,005 até 0,025% (m/v) do composto (1) ou seus sais. Essas quantidades de peso referem-se ao volume total da formulação.

10 A quantidade do agente isotônico utilizado de acordo com a invenção, é convenientemente selecionado de maneira tal, que se obtenham preparações com uma tonicidade de até 430 mOsmol/kg, preferivelmente de 250 a 330 mOsmol/kg.

15 A formulação farmacêutica aquosa da invenção serve convenientemente para a aplicação parenteral. A aplicação parenteral inclui, por exemplo, a administração intravenosa, intra-arterial, subcutânea, intramuscular, bem como a intraperitoneal, sendo que a administração intravenosa assume o maior significado. Como dose, consideram-se convenientemente 24 µg a 24 mg de substância ativa para uma infusão intravenosa diária. O volume de infusão diariamente aplicado não deveria exceder 200 ml.

20 A formulação farmacêutica aquosa da invenção pode conter adicionalmente às substâncias constitutivas usadas de acordo com a invenção, outros coadjuvantes usuais no campo das formas de aplicação parenterais, tais como, por exemplo, ácidos e bases, para ajustar o pH bem como conservantes, aumentadores de solubilidade e antioxidantes usuais.

25 Através da invenção, é possível produzir soluções de infusão estáveis e aceitáveis com a substância ativa do composto (1). É possível formular soluções de infusão manuseáveis prontas, de fácil manuseio. A preparação das soluções pode ser efetuada tanto na forma de frascos de vidro de infusão ou ampolas, como também na forma de bolsas de infusão flexíveis ou de embalagens bottelpack® sopradas e outros.

Exemplos de concretização

Exemplo 1: Solução de infusão a 0,5 mg/ml

Uma preparação de envasamento de 50 litros contém:

Composição	Função	Massa (g)
Substância ativa		
Composto 1	substância ativa	27,0000
Coadjuvantes		
Ácido clorídrico 1 M*	ajuste de pH	111,2016
Cloreto de sódio	isotonização	486,0000
Hidróxido de sódio 0,1 M*	ajuste de pH	675,0000
Trometamol	solubilização, estabilização do pH	65,4156
Água para injeções	solvente	52889,18
Quantidade total de envasamento		54253,80

(correspondem a 50000 ml)

- 5 A substância ativa é dissolvida em um recipiente de vidro ou aço na quantidade de hidróxido de sódio indicada.

Em seguida, o trometamol, ácido clorídrico 5% da quantidade total de água são misturados e agitados, até a dissolução do trometamol. O pH de referência desta solução encontra-se entre 8,6 e 8,8.

- 10 Paralelamente com isso, 90% da quantidade de água são previamente introduzidos e nesta é dissolvido o cloreto de sódio. A solução é ajustada para pH 8,0 – 8,5 com hidróxido de sódio. A quantidade de NaOH 0,1 N necessária para isso, é documentada.

- 15 Finalmente, sob agitação, acrescenta-se inicialmente a solução de trometamol e, em seguida, o concentrado de substância ativa. O pH da solução é controlado e ajustado para pH 8,8 com ácido clorídrico 1 M ou hidróxido de sódio 0,1 M. Deve-se agitar por tanto tempo, até resultar uma solução límpida.

- 20 A solução pronta é esterilizada por filtração através de um filtro com largura de poros de 0,22 µm (Pall Ultipor Nylon 66) com uma superpressão de nitrogênio de 160 KPa(1,6 bar), envasada em frascos de vidro de infusão de 50 ml e fechados por meio de tampões de infusão de borracha de clorobutila revestidos com PTFE e tampas de alumínio para virolar a boca do frasco. As soluções envasadas contendo o composto (1) são autoclavadas a 121°C por pelo menos 20 minutos.

Exemplo 2: Solução de infusão a 0,05 mg/ml

Um frasco de infusão de 50 ml contém:

Composição	Função	Massa (g)
Substância ativa		
Composto 1	substância ativa	0,0025
Coadjuvantes		0,103 – 0,150
Ácido clorídrico 1 M	ajuste de pH	0,450
Cloreto de sódio	isotonização	0,063 – 0,150
Hidróxido de sódio 0,1 M	ajuste de pH	0,061
Trometamol	solubilização, estabilização do pH	49,4165 – 49,5505
Água para injeções	solvente	
Quantidade de enchimento	50,0 ml	= 50,23
Excedente (para assegurar a retirada de 50 ml)	1,0 ml	
Quantidade total de enchimento	51,0 ml	= 51,23

A produção é efetuada de maneira análoga ao exemplo 1.

Exemplo 3: Solução de infusão a 0,125 mg/ml

5 Um litro de solução de envasamento contém:

Composição	Função	Massa (g)
Substância ativa		
Composto (1)	substância ativa	0,1250
Coadjuvantes		
Ácido clorídrico 1 M*	ajuste de pH	2,2666
Cloreto de sódio	isotonização	9,0000
Hidróxido de sódio 0,1 M*	ajuste de pH	3,1250
Trometamol	solubilização, estabilização do pH	1,3333
Água para injeções	solvente	988,8474
Quantidade total de enchimento		1004,70 g

(correspondem a 1000 ml)

para ajustar o pH para 8,8. A quantidade pode variar.

A produção é efetuada de maneira análoga ao exemplo 1.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica aquosa, que contém ácido 4-[[[(4-carboxibutil)-{2-[(4-fenetilbenzil)óxi]fenetil}amino)metil]benzóico ou um sal do mesmo e amino-2(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol).

5 2. Formulação farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de conter o composto (1) ou um sal do mesmo em uma quantidade de 0,0005 a 1% (em relação à quantidade do composto 1).

10 3. Formulação farmacêutica aquosa de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que ela contém isotonzantes em uma quantidade, de maneira que sejam obtidas soluções com uma tonicidade de 250 a 430 mOsmol/kg.

15 4. Formulação farmacêutica aquosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que ela contém de 0,1 a 300 mmols/l de amino-2(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol).

5. Formulação farmacêutica aquosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, para a aplicação parenteral no ser humano e animal.

20 6. Uso de amino-2(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol) para a produção de uma formulação farmacêutica aquosa do composto (1) ou de um sal do mesmo.

25 7. Processo para a preparação de uma formulação farmacêutica aquosa do composto (1) ou de um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de se usar amino-2(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol) para a formulação.

30 8. Processo para a preparação de uma formulação aquosa do composto (1) ou de um sal do mesmo, na qual uma solução do composto (1) ou um sal do mesmo com uma concentração do composto (1) ou de um sal do mesmo de mais do que 0,0005% (m/v) até a concentração de saturação do composto 1 ou do sal deste à temperatura ambiente é levada com uma solução portadora de infusão contendo amino-2(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol), para a concentração de aplicação adequada para a adm-

nistração parenteral.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, no qual é usada uma solução do composto (1) com uma concentração de mais do que 0,0005% (m/v) a 1% (m/v) (em relação à quantidade do composto 1).

5 10. Uso de uma solução aquosa do composto (1) em água com uma concentração do composto (1) (em relação à quantidade do composto 1) de mais do que 0,0005% (m/v) a 1% (m/v) para a produção de um medicamento para a administração parenteral.

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA AQUOSA DE ÁCIDO 4-(((4-CARBOXIBUTIL)-{2-[(4-FENETIL-BENZIL)ÓXI]-FENETIL}AMINO)METIL]BENZÓICO"**.

5 A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica aquosa, que contém ácido 4-(((4-carboxibutil)-{2-[(4-fenetilbenzil)óxi]fenetil}amino)metil]benzóico ou um sal do mesmo. A presente invenção refere-se especialmente a uma formulação farmacêutica aquosa, que contém ácido 4-(((4-carboxibutil)-{2-[(4-fenetilbenzil)óxi]fenetil}amino)metil]benzóico ou um
10 sal do mesmo e amino-2(hidroximetil)-2-propanodiol-1,3 (trometamol).