



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 30600 B1**
(51) Cl. internationale : **A61K 31/197; A61K 47/18; A61P 9/00**
(43) Date de publication : **01.07.2009**

-
- (21) N° Dépôt : **31588**
(22) Date de Dépôt : **27.01.2009**
(30) Données de Priorité : **06.07.2006 DE 10 2006 031 175.2**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2007/005625 26.06.2007**
(71) Demandeur(s) : **BAYER HEALTHCARE AG, 51368 LEVERKUSEN (DE)**
(72) Inventeur(s) : **KÜHN, Bernd ; WAGNER, Daniel**
(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **FORMULATION MEDICAMENTEUSE AQUEUSE D'ACIDE 4-(((4-CARBOXYBUTYL)-{2-[(4-PHENETHYL-BENZYL)OXY]-PHENETHYL}AMINO)METHYL)BENZOÏQUE.**
- (57) Abrégé : Formulation médicamenteuse aqueuse d'acide 4-(((4-carboxybutyl)-{2-[(4-phénéthylbenzyl)oxyl-phénéthyl]amino)méthyl]benzoïque La présente invention concerne une formulation médicamenteuse aqueuse contenant de l'acide 4-(((4-carboxybutyl)-{2-[(4-phénéthylbenzyl)oxy]phénéthyl]amino)méthyl]benzoïque ou un sel de celui-ci. En particulier, la présente invention concerne une composition médicamenteuse aqueuse contenant de l'acide 4-(((4-carboxybutyl)-{2-[(4-phénéthylbenzyl)oxy]phénéthyl]amino)méthyl]benzoïque ou un sel de celui-ci et du amino-2(hydroxyméthyl)-2-propanediol-1,3(trométamol).

Formulation médicamenteuse aqueuse d'acide 4-(((4-carboxybutyl)-{2-[(4-phénéthylbenzyl)oxy]-phénéthyl}amino)méthyl]benzoïque

Résumé

La présente invention concerne une formulation médicamenteuse aqueuse contenant de l'acide 4-
5 [[(4-carboxybutyl)-{2-[(4-phénéthylbenzyl)oxy]phénéthyl}amino)méthyl]benzoïque ou un sel de
celui-ci. En particulier, la présente invention concerne une composition médicamenteuse aqueuse
contenant de l'acide 4-[[[(4-carboxybutyl)-{2-[(4-
phénéthylbenzyl)oxy]phénéthyl}amino)méthyl]benzoïque ou un sel de celui-ci et du amino-
2(hydroxyméthyl)-2-propanediol-1,3(trométamol).



Tableau 1: Solubilité d'un composé 1 dans un différent milieu tampon

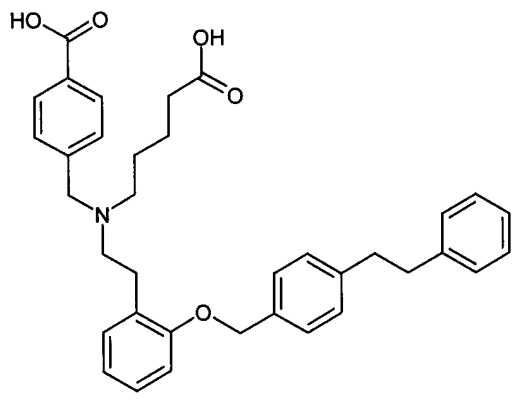
Nom de tampon	pH réel	Solubilité de saturation [mg/ml]
Solution de tampon de phosphate	6,0	0,0002
Solution de tampon de Tetrabutylammonium	7,0	0,0128
Solution de tampon de phosphate	7,2	0,0084
Solution de tampon de phosphate	7,4	0,0215
Solution de phosphate salin	7,4	0,0190
Tampon de phosphate d'acide citrique	7,4	0,0131
Solution de tampon de phosphate (0.2 M)	7,5	0,0158
Solution de tampon de phosphate (0.3 M)	7,5	0,0013
Solution de tampon de HEPES	7,5	0,0358
Solution de tampon de citrate de sodium	7,8	0,1601
Solution de tampon phosphate	8,0	0,0032
Tampon de phosphate d'acide citrique	8,0	0,0642
Solution de tampon de phosphate	9,0	0,6826
Solution de tampon de chlorure d'ammonium	9,5	75,7
Solution de tampon de diéthanolamine	10,0	89,8

Le trométamol peut être employé en principe dans la formulation dans une concentration de 0,002 à 0,2 M. Une concentration de 0,01 M est prouvée d'être particulièrement bénéfique. Si les concentrations sont aussi courtes, l'action de tampon est insuffisante pour assurer une formulation stable. Si les concentrations sont aussi élevées, elles peuvent être d'une probabilité supérieure des effets pharmacologiques non attendus, car la charge de tampon sur le tampon du sang physiologique est aussi supérieure. Le trométamol est employé de façon intraveineuse dans des concentrations relativement hautes comme les substances actives pour s'opposer à l'hyperacidité. À cet égard, le fabricant (Braun, Melsungen) recommande qu'une concentration de 0,3 M ne dépasse pas dans des infusions. Ainsi, du point de vue pharmacologique/toxicologique, l'objectif doit être une concentration de Trometamol qui est aussi courte que possible.

Formulation médicamenteuse aqueuse d'acide 4-(((4-carboxybutyl)-{2-[(4-phénéthylbenzyl)oxy]phénéthyl}amino)méthyl]benzoïque

La présente invention concerne une formulation médicamenteuse aqueuse contenant de l'acide 4-
5
celui-ci. En particulier, la présente invention concerne une composition médicamenteuse aqueuse
contenant de l'acide 4-(((4-carboxybutyl)-{2-[(4-phénéthylbenzyl)oxy]phénéthyl}amino)méthyl]benzoïque ou un sel de celui-ci et du amino-2(hydroxyméthyl)-2-propanediol-1,3(trométamol).

L'acide 4-(((4-Carboxybutyl)-{2-[(4-phénéthylbenzyl)oxy]phénéthyl}amino)méthyl]benzoïque
10 (compose 1) est un activateur de cyclase de guanylate soluble ayant un effet sur le système cardiovasculaire et correspond à la formule suivante:



(1).

Le composé 1 et son effet sur la cyclase de guanylate soluble sont décrits en premier temps dans
WO 01/19780. Cependant, WO 01/19780 ne décrit pas aucune preparation médicamenteuse
15 convenable pour l'administration parentérale. Il existe un besoin, spécialement pour le traitement des patients dans des unites de soins intensifs qui ne sont pas capables de la prise orale, telle que la solution pour infusion qui peut être administrée par voie parentérale.

Il existe en particulier deux raisons en faveur de l'utilisation parentérale:

- 1) L'utilisation orale de la substance est possible, en raison de la demi-vie courte de la substance, uniquement avec la prise plusieurs fois au jour. Au même temps, le développement d'une formulation à libération contrôlée conventionnelle est empêché par le fait que la substance est absorbée dans des quantités suffisantes seulement de la partie supérieure de l'appareil gastrointestinal.
- 2) Le composé 1 est développé pour l'utilisation de l'insuffisance cardiaque aigue. Dans ce cas, l'ingrédient actif est administré normalement dans le cadre de soins intensifs. L'administration orale du médicament est difficile dans les patients aux soins intensifs

correspondant. L'administration de toute infusion i.v. assure au contraire la docilité et le rend possible pour le dosage d'être précis et adapté individuellement. Une solution i.v. est donc la formulation de choix dans ce cas.

Il a été découvert lors du travail de développement que la solubilité dans les solvants physiologiques habituels est insuffisante pour obtenir des solutions stables physiquement.

Malgré ce problème est formulé toléré et, au même temps, les solutions d'infusion stable au stockage. L'utilisation des excipients dans cette connexion est limitée aux substances qui sont convenables pour l'autorisation mondiale d'un médicament parentéral.

Il a été découvert que l'ajustement du pH avec les tampons habituels ne mènent pas à une formulation stable avec une solubilité suffisante.

Estrangement, le composé 1 forme avec 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1,3-propanediol (trométamol) un sel qui possède une solubilité suffisante à un pH ci-dessous 9,0 et peut servir ainsi comme une base pour une formulation stable et tolérée physiologiquement. Le trométanol est connu aux personnes qualifiées dans l'art. au même moment, l'utilisation de trométamol a l'avantage qu'une baisse dans le pH lors de stockage, et une précipitation de l'ingrédient actif y associé, en raison de la solubilité réduite, est empêchée par la bonne action de tampon de trométamol dans la gamme de pH entre 8 à 9.

La dose quotidienne raisonnable pour le composé 1 est dans la gamme de 2 à 20 mg, dans une bouteille de 50 ml. Ces spécifications raisonnables pour la dose de l'ingrédient actif (2 à 20 mg dans 50 ml) aboutissent à une concentration d'ingrédient actif cible dans la solution dans la gamme entre 0,04 et 0,4 mg/ml. La solubilité de l'ingrédient actif dans un véhicule convenable à la température ambiante doit d'être au moins un facteur de 3 supérieur (marge de sécurité), en particulier aussi afin d'empêcher les précipitations des solutions lors de stockage au froid en raison de la solubilité est aussi basse.

Puisque le composé 1 possède une pluralité de groupes ionisables (pK_{a1} : 4.0 / pK_{a2} : 4.7 / pK_{a3} : 8.3), les expériences sont réalisées pour améliorer la solubilité en ajustant le pH à des valeurs supérieures à pH 7,4. Cependant, il existe des limites à augmenter le pH en raison de l'utilisation comme infusion. Les valeurs de pH au-dessus pH 9,0 sont le cas limite par rapport à la tolérabilité physiologique. L'utilisation des tampons habituels et les bases ne mènent pas à une formulation utilisable. Le Tableau 1 montre les solubilités de composé 1 dans un différent milieu tampon.

Une concentration de 0,5 mg/ml de composé 1 correspond à une molarité de 0,001 M, de sorte que la formation du sel complet pour les concentrations de jusqu'à 0,5 mg/ml soit assurée par les concentrations de Trométamol de 0,0015 M et haut.

Alors que l'utilisation de trométamol dans les solutions est essentielle pour la solubilité de composé 1 à des concentrations dans la gamme d'environ 0,2 à 0,5 mg/ml, il est aussi avantageux d'employer le trométamol comme un excipient pour les solutions d'infusion même avec des solutions de composé 1 de concentration inférieure.

Les expériences de dilution sur les solutions avec une teneur d'ingrédient actif de 0,05 mg/ml ont montré que celles-ci peuvent être dilués dans un pH stable et ainsi une manière sans problème sur une large gamme seulement si elles sont tamponnées par une quantité suffisante de trométamol.

Sans l'utilisation de trométamol et sur l'utilisation de trométamol dans une concentration de seulement 0,001 M, le pH falls greatly even with slight dilution (1+5). Il existe un grand risque dans ce cas que l'ingrédient actif se précipitera dans une dilution avec d'autres solutions d'infusion (Tableau 2 a-c).

15 **Table 2:** Dilutabilité de solutions comportant le composé 1

a) Sans trométamol:

Taux de mélange	1+5	1+10	1+250
Milieu de dilution	NaCl soln	NaCl soln	NaCl soln
Volume final après dilution	251 ml	275 ml	300 ml
pH avant dilution	8.51	8.51	8.51
pH du milieu de dilution	6.18	6.21	6.14
pH après dilution	6.40	6.58	6.70

b) Avec trométamol 0,001 molaire:

Taux de mélange	1+5	1+10	1+250
Milieu de dilution	NaCl soln	NaCl soln	NaCl soln
Volume Final après dilution	251 ml	275 ml	300 ml
pH avant dilution	8.69	8.69	8.69

pH de milieu de dilution	6.25	6.06	6.12
pH après dilution	8.43	8.05	6.61



c) Avec trométamol 0,01 molaire:

Mixing ratio	1+5	1+10	1+250
Milieu de dilution	NaCl soln	NaCl soln	NaCl soln
Volume final après dilution	251 ml	275 ml	300 ml
pH avant dilution	8.74	8.74	8.74
pH de milieu de dilution	6.06	6.01	5.95
Apparance de la solution	clear	clear	clear

- Il est possible de marquer les expériences de titration qu'une charge acide de 0,01 N d'acide chlorhydrique dans des solutions sans le trométamol mène à telle grande baisse dans le pH même)
- 5 l'addition de moins de 1 ml à la teneur totale d'une bouteille d'infusion de 50 ml que l'ingrédient actif précipité. À l'addition de 0,001 M de tampon de trométamol, les précipitations doivent être observées à l'addition d'environ 5 ml de 0,01 N d'acide chlorhydrique. Une solution avec une teneur de trométamol de 0,01 M est au contraire stable aux précipitations à l'addition d'un acide jusqu'à plus de 35 ml de 0,01 N d'acide chlorhydrique.
- 10 Les solutions comportant un composé 1 dans une concentration de 0,05 mg/ml et le trométamol dans une concentration de 0,01 M peuvent être diluées sans anomalies avec des solutions d'infusion standard sur une large gamme. Les expériences de dilution montrées dans le Tableau 3 sont réalisées concernant ceci:

Tableau 3: Dilutabilité de solutions comportant le composé 1

15 a) Dilutions avec une solution de chlorure de sodium:

Taux de mélange	1:2	1:4	1:10	1:20	1:40	1:200
Milieu de dilution	NaCl soln	NaCl soln	NaCl soln	NaCl soln	NaCl soln	NaCl soln
Volume final après dilution	10 ml	20 ml	50 ml	100 ml	200 ml	1000 ml
pH après dilution	8.67	8.65	8.57	8.54	8.40	7.85

b) Dilutions avec un autre milieu:

Taux de mélange	1:10	1:10	1:10
Milieu de dilution	Glucose soln	Water	Placebo soln
Volume final après dilution	50 ml	50 ml	50 ml
pH après dilution	8.37	8.61	8.72

Toutes les expériences de dilution sont réalisées en duplicat. Aucune précipitation n'a eu lieu avec toutes les solutions examinées. Il est émergé qu'il existe une diminution marquée dans les valeurs de pH à la région au-dessous de 8,0 seulement avec des dilutions supérieures à 1:40. La précipitation de l'ingrédient actif n'est plus un souci avec telles grandes dilutions, puisque la limite de solubilité d'un composé 1 n'est plus éteinte en raison de la grande quantité de milieu de dilution.

L'invention le rend possible pour préparer des solutions d'infusion stables et tolérée comportant un composé 1. Les solutions d'infusion peuvent être administrées non soit diluées ou non diluées, par exemple, comme une infusion à court-circuitage avec d'autres solutions standard telle que le chlorure de sodium isotonique ou de solution de glucose.

L'administration diluée est avantageuse en ce que la latitude pour les adaptations de concentration et le dosage pour la pharmacothérapie optimale façonnée individuellement pour le patient est relativement grande.

L'invention se rapporte ainsi aux formulations médicamenteuses aqueuses qui comportent l'acide 4-[[[(4-carboxybutyl)-{2-[(4-phénéthylbenzyl)oxy]phénéthyl}amino)méthyl]benzoïque (composé 1) ou un sel de celui-ci. La présente invention se rapporte en particulier à une formulation médicamenteuse aqueuse qui comporte l'acide 4-[[[(4-carboxybutyl)-{2-[(4-phénéthylbenzyl)oxy]phénéthyl}amino)méthyl]benzoïque (composé 1) ou un sel de celui-ci et 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1,3-propanediol (trométamol).

Les sels acceptables sur plan physiologique peuvent être des sels de métaux ou d'ammonium du composé (1). Les exemples particulièrement préférés sont les sels de sodium, de potassium, de magnésium ou de calcium, et les sels d'ammonium dérivés de l'ammoniaque ou des amines organiques tels que, par exemple, éthylamine, di- ou triéthylamine, di- ou triéthanolamine, dicyclohexylamine, diméthylaminoéthanol, arginine, lysine ou éthylénédiamine.

Une formulation médicamenteuse aqueuse dans le contexte de la présente invention est une formulation qui comporte substantiellement l'eau en tant que solvant. Cependant, selon le volume

d'infusion à administrer, il peut comporter où des solvants organiques miscibles dans l'eau dans une proportion jusqu'à de 50% (M/V), de préférence inférieurs à 30% (M/V), autant qu'ils ne mènent pas à une détérioration de la tolérabilité physiologique de la formulation. Elle est particulièrement préférée pour la formulation médicamenteuse aqueuse de l'invention pour
5 comporter substantiellement aucun solvant organique.

La formulation médicamenteuse aqueuse de l'invention comporte de manière opportune 0,0005% (M/V) (0,0001% M/V signifie 0,001 g/100 ml) à 1% (M/V), de préférence 0,0025 à 0,25% (M/V), en particulièrement de préférence 0,005 à 0,025% (M/V) du composé de (1) ou des sels de celui-ci. Ces quantités par poids lient au volume total de la formulation.

10 La quantité de l'agent de tonicité utilisé selon l'invention est choisie de façon opportune de sorte que les préparations ayant une tonicité jusqu'à de 430 mOsmol/kg, de préférence 250 à 330 mOsmol/kg, soient obtenues.

La formulation médicamenteuse aqueuse de l'invention est utilisée de façon opportune pour l'administration parentérale. L'administration parentérale inclut par exemple l'administration
15 intraveineuse, intraartérielle, sous-cutanée, intramusculaire et intrapéritonéale, avec l'administration intraveineuse ayant une plus grande importance. Comme dose, 24 µg à 24 mg de l'ingrédient actif sont vues comme opportunes pour l'infusion intraveineuse 1× au jour. Le volume d'infusion administré quotidiennement ne doit pas dépassé 200 ml.

La formulation médicamenteuse aqueuse de l'invention peut en plus de l'addition aux ingrédients
20 utilisés selon l'invention comporte davantage des excipients habituels dans le champ des formes d'administration parentérale, tel que, par exemple, les acides et les bases pour ajuster le pH, ets agents de conservation habituels, les solubilisants et les anti-oxydants.

L'invention la rend possible pour préparer des solutions d'infusion stables et tolérées avec l'ingrédient actif du composé (1). Les solutions facilement manipulées pour infusion peuvent être
25 formulées. Les solutions peuvent être fournies à la fois en forme de bouteilles d'infusion en verre ou des ampoules et dans la forme de sacs d'infusion flexibles ou les paquets bottelpack® etc.

Exemples

Exemple 1: 0,5 mg/ml de solution d'infusion

A 50 l de lot en vrac comporte:

Composition	Fonction	Masse (g)
Ingredient actif		
Composé 1	Ingredient actif	27.0000
Excipients		
Acide chlorhydrique 1 M*	Ajustement de pH	111.2016
Chlorure de sodium	Ajustement de tonicité	486.0000
Solution d'hydroxyde de sodium 0,1 M*	Ajustement de pH	675.0000
Trométamol	solubilisation, stabilisation de pH	65.4156
Eau pour injections	solvant	52 889.18
La quantité totale pour le bottelage		54 253.80

5 (équivalente à 50 000 ml)

L'ingrédient actif est dissous dans un récipient en verre ou en acier dans la quantité indiquée de solution d'hydroxyde de sodium.

Ensuite, le trométamol, l'acide chlorhydrique et 5% de la quantité totale d'eau sont mélangés et agités jusqu'à ce que le trométamol soit dissous. Le pH de cette solution doit être entre 8,6 et 8,8.

- 10 En parallèle à ceci, le chlorure de sodium est dissous dans 90% de la quantité d'eau. La solution est ajustée à un pH 8,0 à 8.5 avec une solution d'hydroxyde de sodium. La quantité de 0,1 N de NaOH exigé pour ceci est enregistrée.

- 15 Finalement, lorsque on agite, premièrement la solution de trométamol et ensuite le concentré de l'ingrédient actif sont ajoutés. Le pH de la solution est contrôlée et ajusté à un pH 8,8 avec 1 M d'acide chlorhydrique ou 0,1 M de solution d'hydroxyde de sodium. L'agitation est continuée jusqu'à ce qu'une solution claire résulte.

La solution finie est stérilisée par filtration à travers un filtre ayant une largeur de pore de 0,22 µm (Pall Ultipor Nylon 66) sous une pression de calibre de 1,6 bar d'azote, mise ne bouteille dans

50 ml de bouteilles d'infusion en verre et fermée par des bouchons d'infusion de chlorobutyle laminé de PTFE et des capsules entravées d'aluminium. Les solutions mises en bouteilles contenant le composé (1) sont autoclavées à 121°C pendant au moins 20 minutes.

Exemple 2: 0,05 mg/ml de solution d'infusion

5 Une bouteille d'infusion de 50 ml contient:

Composition	Fonction	Masse (g)
Ingrédient actif		
Composé (1)	Ingredient actif	0.0025
Excipients		
Acide chlorhydrique 1 M	Ajustement de pH	0.103 – 0.150
Chlorure de sodium	Ajustement de tonicité	0.450
Solution d'hydroxyde de sodium 0,1 M	Ajustement de pH	0.063 – 0.150
Trométamol	solubilisation, stabilization de pH	0.061
Eau pour injections	solvant	49.4165 – 49.5505
Quantité totale pour bottelage	50.0 ml	= 50.23
Moyenne (afin d'assurer un enlèvement de 50 ml)	1.0 ml	
Quantité totale dans une bouteille	51.0 ml	= 51.23

La préparation a lieu en analogie à l'Exemple 1.

Exemple 3: 0,125 mg/ml de solution d'infusion

Un litre de solution en vrac comporte:

Composition	Fonction	Masse (g)
Ingrédient actif		
Composé (1)	Ingrédient active	0.1250
Excipients		
Acide chlorhydrique 1 M*	Ajustement de pH	2.2666
Chlorure de sodium	Ajustement de tonicité	9.0000
Solution d'hydroxyde de sodium 0,1 M*	Ajustement de pH	3.1250
Trométamol	solubilisation, stabilization de pH	1.3333
Eau pour injections	solvant	988.8474
Quantité totale pour bottelage		1004.70 g

(équivalente à 1000 ml)

- 5 * pour ajuster le pH à pH 8,8. La quantité peut varier.

La préparation a lieu en analogie à l'Exemple 1.

Revendications:

1. Une formulation médicamenteuse aqueuse qui comporte l'acide 4-[[[(4-carboxybutyl)-{2-[[[4-phénéthylbenzyl)oxy]phénéthyl}amino)méthyl]benzoïque (composé 1) ou un sel de celui-ci et 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1,3-propanediol (trométamol).
- 5 2. Une formulation médicamenteuse aqueuse selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comporte le composé (1) ou un sel de celui-ci dans une quantité de 0,0005 à 1% (selon la quantité du composé 1).
3. Une formulation médicamenteuse aqueuse selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comporte des agents de tonicité dans une quantité de sorte que les solutions avec
10 une tonicité de 250 à 430 mOsmol/kg soient obtenues.
4. Une formulation médicamenteuse aqueuse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comporte de 0,1 à 300 mmol/l 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1,3-propanediol (trométamol).
5. Une formulation médicamenteuse aqueuse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4
15 destinée à l'administration parentérale aux humains et aux animaux.
6. L'utilisation de 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1,3-propanediol (trométamol) pour préparer une formulation médicamenteuse aqueuse du composé (1) ou un sel de celui-ci.
7. Un processus pour préparer une formulation médicamenteuse aqueuse du composé (1) ou d'un sel de celui-ci, caractérisée en ce que 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1,3-propanediol (trométamol) est utilisé pour la formulation.
20
8. Un processus pour préparer une formulation aqueuse du composé (1) ou d'un sel de celui-ci, dans lequel une solution du composé (1) ou un sel de celui-ci ayant une concentration du composé (1) ou d'un sel de celui-ci de plus de 0,0005% (M/V) jusqu'à la concentration de saturation du composé 1 ou du sel de celui-ci à la température ambiante est portée avec
25 une solution de véhicule d'infusion comportant 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1,3-propanediol (trométamol) à une concentration d'utilisation convenable pour l'administration parentérale.
9. Un processus selon la revendication 8, dans lequel une solution de composé (1) ayant une concentration de plus de 0,0005% (M/V) jusqu'à 1% (M/V) (selon la quantité de composé 1) est utilisé.
30

10. L'utilisation d'une solution aqueuse de composé (1) dans l'eau ayant une concentration de composé (1) (selon la quantité de composé 1) de plus de 0,0005% (M/V) jusqu'à 1% (M/V) pour préparer un médicament pour l'administration parentérale.

