

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

TC+
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-32016

54. TITULO

FARMACO QUE COMPRENDE ACIDO (2R)-2-PROPILOCTANOICO COMO EL

INGREDIENTE ACTIVO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/20, 9/06, 9/08, 9/10, 47/02, 704/02, 707C53/128, 51/41, A61P25/00, 25/28.

71. SOLICITANTE

ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO

OSAKA-SHI, OSAKA, 541-8526 JAPON

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS 100.823



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06032016 00000000 Fojos: 144
Fecha (AMD): 2006-03-31 15:56:58
Trámite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENIA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

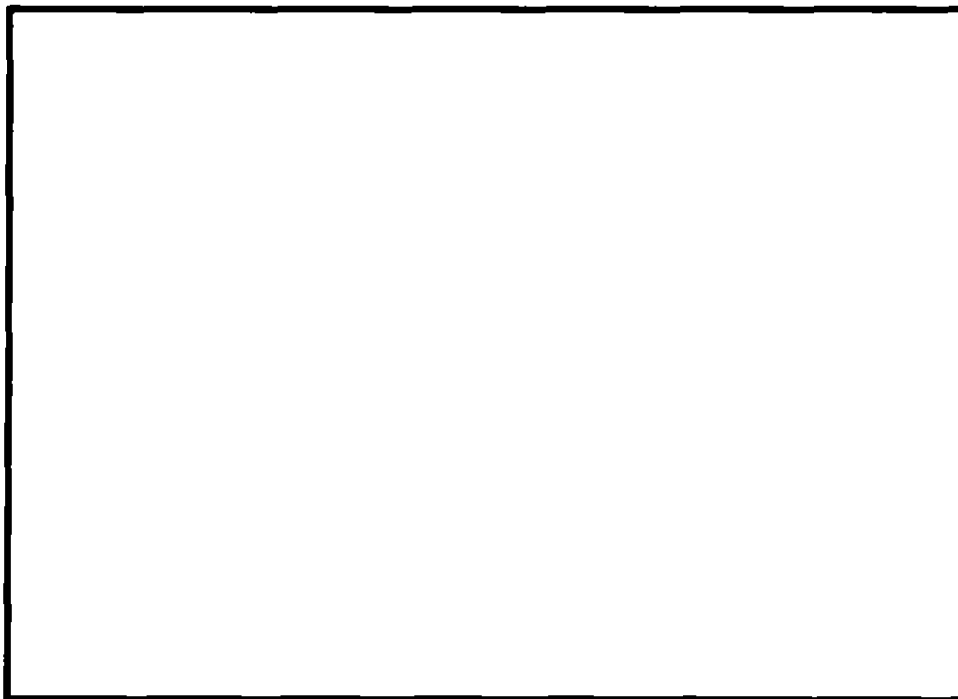
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL : 03-05-2006

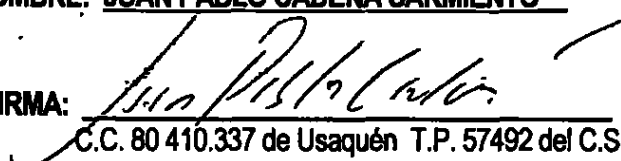
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. Dirección: 1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-Shi, Osaka 541-8526, Japón Nacionalidad o Domicilio: Japón Lugar de Constitución: Japón Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono 380-2200 Fax 380-2700 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 80.410.337 TP 57492
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Masao Sudoh, Seichi Tanikawa Dirección: c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka 618-8585, JP, c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka 618-8585, Japón (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Japón (Respectivamente)		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/JP2004/014892 Fecha 01-10-2004 Publicación Internacional No. WO 2005/032536 A1 Fecha 14-04-2005			
Título (54): FÁRMACO QUE COMPRENDE ÁCIDO (2R)-2-PROPILOCTANOICO COMO EL INGREDIENTE ACTIVO			
7 Clasificación Internacional (51) A61K31/20, 9/06, 9/08, 9/10, 47/02, C07C53/128, 51/41, A61P25/00, 25/28			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	JP	03-10-2003	2003-345124
9 Comprobante de pago No. 06-24,272 Fecha 30-03-2005			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros Tarjeta de propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80 410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

[Handwritten mark]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 24,272
FECHA : MARZO 28 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 06032016 00000000 Folios: 144
Fecha (AMD): 2006-03-31 15:56:50
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE MACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	44793612	27/03/2006	21,060,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : *[Signature]*

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PLU 4 PARA TARJETERO-2006 07-07

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 4 月 14 日 (14.04.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/032536 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/20, 9/06, 9/08, 9/10, 47/02, C07C 53/128, 51/41, A61P 25/00, 25/28

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 2 丁目 1 4 番 6 号 セルパ人形町 6 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/014892

(22) 国際出願日: 2004 年 10 月 1 日 (01.10.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 特願2003-345124 2003 年 10 月 3 日 (03.10.2003) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 須藤 眞生 (SU-DOH, Masao) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 谷川 誠一 (TANIKAWA, Seichi) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DRUG CONTAINING (2R)-2-PROPYLOCTANOIC ACID AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: (2R)-2-プロピルオクタン酸を有効成分とする薬剤

(57) Abstract: A drug containing from about one to five equivalents of a basic metal ion supplied from a metal salt of a weak acid or a metal hydroxide per equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid or its salt, which is useful in treating neurodegenerative diseases, optionally together with other additives. The above-described drug is a high-concentration drug which has a pH value suitable for intravenous administration, is highly tolerant to pH changes and remains transparent after diluted to prepare an infusion, thereby enabling the preparation of an injection and so on with the use of an arbitrary solvent and/or a diluting fluid.

(57) 要約: 本発明は、神経変性疾患の治療に有用な(2R)-2-プロピルオクタン酸またはその塩1当量に対し、弱酸の金属塩や金属水酸化物によって供給される塩基性金属イオンを約1~約5当量含有し、その他の添加剤を含んでいてもよい薬剤に関する。本発明の薬剤は、静脈内投与に適したpHを有し、かつpHの変動に耐性があり、さらに輸液に希釈しても白濁しない高濃度の薬剤であり、任意の溶解液および/または希釈液を用いることにより注射剤等を調製することができる。

WO 2005/032536 A1



S

DESCRIPTION

DRUG CONTAINING (2R)-2-PROPYLOCTANOIC ACID

AS THE ACTIVE INGREDIENT

5

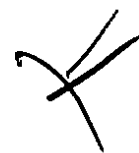
Technical Field

The present invention relates to a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof in a high concentration, which is useful as an agent for treating neurodegenerative diseases including cerebral infarction, and a process for
10 producing the same.

Background Art

Patients with cerebral stroke in general are often taken to hospitals only after they fall unconscious due to cerebral infarction or cerebral hemorrhage, and such a
15 patient with cerebral stroke receives treatment unavoidably while remaining unconscious. Therefore, a medicament administered for the treatment of such a disease is preferably a preparation suitable for parenteral administration such as an injection. Particularly, in an expectation of rapid expression of the effect, it is preferably an injection for intravenous administration. At present, Radicut (edaravone)
20 and t-PA, which are used as agents for treating cerebral infarction, are all injections for intravenous administration.

Meanwhile, it is well known that the most important factor for a medicament is stability, since such a product is necessarily subjected to a long-term stability test lasting for several months in the development stage. Generally, a
25 chemical substance is more stable in the solid state rather than the liquid state and as a solution in a high concentration rather than that in a low concentration. Thus, even for certain medicaments that should be administered to patients as dilute solutions, many of



them are supplied in a more stable form, which can be administered to a patient only after being subjected to the operation of dissolution or dilution at the time of use by means of direct manipulation of a person involved in medical services such as a doctor or a nurse. An injection, in particular, can be stored for longer periods of time and can have more stable quality when it is supplied in the form of a liquid in a high concentration such as an enriched injection or a concentrated injection, or in the solid form such as a lyophilized preparation.

Meanwhile, as examples of an injection comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, which is useful as an agent for treating or preventing various cerebral nerve diseases including cerebral stroke, the injections described in the following have been reported.

A pentanoic acid derivative which is useful as an agent for cerebral function improvement is known to be used as an injection, upon mixing with at least one inert aqueous diluting agent (distilled water for injection, saline, *etc.*) or at least one inert non-aqueous diluting agent (propylene glycol, polyethylene glycol, *etc.*) (see, for example, the specifications of EP 0632008 and EP 1174131) These publications describe that an injection can further comprise auxiliaries such as a preservative, a wetting agent, an emulsifier, a dispersing agent, a stabilizing agent and a solubilizing aid.

However, there is not available any known literature that specifically discloses an injection comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, or any report on a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof in a high concentration for the formulation of an injection.

25 Disclosure of the Invention

The present inventors have attempted to prepare a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof in a high concentration, which is useful for

6 7

the treatment of neurodegenerative diseases including cerebral infarction, and which can be formulated to an injection which can be conveniently administered to a patient, if necessary, by means of the dissolution or dilution operation. However, they have found that when an injection comprising the substance is prepared, there are critical problems such as that the product cannot be intravenously administered because (1) since (2R)-2-propyloctanoic acid is an oil, it is insoluble and immiscible in water, and (2) since a salt, for example, a sodium salt, of (2R)-2-propyloctanoic acid is in a wax form, it is difficult to handle when using the substance as a drug substance for a medicament, and moreover, even if dissolved in water, the substance has a high pH and is susceptible to clouding under slight fluctuations of the pH. The inventors have conducted studies to solve these problems and have found as a result that (2R)-2-propyloctanoic acid can be dissolved in water in a high concentration by mixing it with a strong alkali such as sodium hydroxide. However, it was found that a highly concentrated solution of (2R)-2-propyloctanoic acid as prepared by dissolving in the above-described manner has a high pH, and is clouded when diluted in order to formulate an injection appropriate for administration to a patient, using an aqueous diluting liquid, e.g., saline, depending on the dilution concentration; or even when the solution is initially in the dissolved state, it is clouded, resulting from slight fluctuation of pH, particularly by a shift to the acidic side, in a way similar to the case of the sodium salt described above. Moreover, the solution in a high concentration was difficult to be stored for a long period of time because of the appearance of insoluble allotrio within the solution under long-term storage in conventional glass containers. Thus, there are problems in using a drug which is sensitive to a change in the drug concentration or in the pH of the solution, leading to a change such as clouding. That is, there is in fact the risk of clouding of the drug, upon preparing an injection which can be administered to a patient, by direct manipulation of a person involved in medical services, for combined use with other agents, or during the action of intravascular

✓ 8

administration to a patient Furthermore, an agent which generates insoluble allotrio during storage cannot be provided for an application as a medicament

Therefore, a purpose of the present invention is to provide a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof in a high concentration, which is resistant to fluctuations of the pH and can be formulated to an injection having a pH suitable for administration to a patient, without clouding, by using a dissolving liquid and/or a diluting liquid at the time of use, and a process for producing the same

Moreover, another purpose of the present invention is to provide a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof in a high concentration, which does not exhibit the problems of generating insoluble allotrio even under long-term storage

The inventors continued intensive studies and eventually found for the first time that it is possible to provide a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof in a high concentration, which is useful as a therapeutic and/or prophylactic agent for various neurodegenerative diseases including cerebral infarction, and free from the above-described problems, by addition of a certain amount of a basic metal ion. The inventors conducted a detailed research based on this finding to accomplish the present invention.

Thus, the present invention relates to the followings and the like:

- (1) A medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof and a basic metal ion
- (2) The medicament according to the above (1), which is a liquid
- (3) The medicament according to the above (1), which is a semi-solid.
- (4) The medicament according to the above (1), which comprises about 1 to about 5 equivalents of the basic metal ion based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof

(5) The medicament according to the above (2), which is a micelle water dispersion liquid.

(6) The medicament according to the above (1), which comprises at least one selected from a metal salt of phosphoric acid, a metal salt of carbonic acid and a metal salt of sulfurous acid, and optionally further comprises a metal hydroxide, as a source(s) of the basic metal ion.

(7) The medicament according to the above (1), which comprises at least one selected from trisodium phosphate, disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, sodium sulfite, sodium hydrogen sulfite, tripotassium phosphate, dipotassium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, potassium sulfite and potassium hydrogen sulfite, and optionally further comprises sodium hydroxide and/or potassium hydroxide, as a source(s) of the basic metal ion

(8) The medicament according to the above (7), wherein the source of the basic metal ion is (i) trisodium phosphate, (ii) disodium hydrogen phosphate and sodium hydroxide, or (iii) sodium dihydrogen phosphate and sodium hydroxide.

(9) The medicament according to the above (2), which has a pH of about 7.0 to about 12.0

(10) The medicament according to the above (9), wherein the pH is about 8.4 to about 9.0

(11) The medicament according to the above (1), which comprises about 1 to about 5 equivalents of the basic sodium ion based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof; comprises at least one selected from a sodium salt of phosphoric acid and a sodium salt of carbonic acid, and optionally further comprises sodium hydroxide, as a source(s) of the basic sodium ion; and has a pH of about 8.4 to about 9.0

(12) The medicament according to the above (1), wherein the salt of (2R)-2-propyloctanoic acid is a sodium salt or a basic natural amino acid salt.

(13) The medicament according to the above (2), which comprises about 2.5 to about 100 mg of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof per mL.

5 (14) The medicament according to the above (1), which is filled in a plastic container, a glass container of which inner surface is coated with silicone, or a glass container of which inner surface is surface-treated with silicon dioxide

(15) The medicament according to the above (1), which is obtainable by dissolving (2R)-2-propyloctanoic acid in an aqueous solution comprising about 1 to
10 about 5 equivalents of the basic metal ion based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid.

(16) A medicament having improved solubility in an infusion, which is prepared by using (2R)-2-propyloctanoic acid and about 1 to about 5 equivalents of a basic metal ion based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid.

15 (17) The medicament according to the above (1), which is an agent for preventing and/or treating neurodegenerative diseases, nerve disorders or diseases in need of nerve regeneration.

(18) A process for producing a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof and a basic metal ion, which comprises dissolving (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, one or at least two selected from a metal salt of
20 phosphoric acid, a metal salt of carbonic acid and a metal salt of sulfurous acid, and optionally metal hydroxide in water to thereby prepare a solution comprising about 2.5 to about 100 mg/mL of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof and having a pH of about 8.4 to about 9.0; and filling the solution into a plastic container or a glass
25 container of which inner surface is surface-treated with silicon dioxide, followed by high pressure steam sterilization

- (19) A method for using a basic metal ion, which comprises preparing about 1 to about 5 equivalents of the source of the basic metal ion based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid and water as a solvent, and mixing (2R)-2-propyloctanoic acid with water in the presence of the basic metal ion to thereby dissolve (2R)-2-propyloctanoic acid in water
- (20) A metal salt or a basic natural amino acid salt of (2R)-2-propyloctanoic acid
- (21) The salt according to the above (20), which is a monovalent alkali metal salt.
- (22) The salt according to the above (21), which is (2R)-2-propyloctanoic acid-sodium salt
- (23) A medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, which is a liquid having a pH of about 7.0 to about 12.0.
- (24) The medicament according to the above (23), wherein the pH is about 8.4 to about 9.0
- (25) The medicament according to the above (23), which is aqueous
- (26) The medicament according to the above (23), which further comprises a basic metal ion.
- (27) The medicament according to the above (26), wherein the source of the basic metal ion is disodium hydrogen phosphate and sodium hydroxide.
- (28) The medicament according to the above (27), which comprises, per mL, about 50 mg of (2R)-2-propyloctanoic acid, about 80 mg of disodium hydrogen phosphate dodecahydrate and sodium hydroxide; and has a pH of about 8.4 to about 9.0.
- (29) A container made of plastics, which is filled with 4 mL, 8 mL or 20 mL of the medicament according to the above (28).
- (30) The container according to the above (29), which is an ampoule made of polyethylene or polypropylene, or a syringe made of cyclic polyolefin

13/12

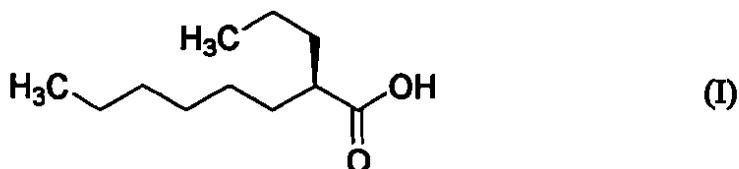
(31) A method for preventing and/or treating neurodegenerative diseases, nerve disorders or diseases in need of nerve regeneration, which comprises administering an effective amount of the medicament according to the above (1) to a mammal.

(32) Use of the medicament according to the above (1) for the manufacture of an agent for preventing and/or treating neurodegenerative diseases, nerve disorders or diseases in need of nerve regeneration.

(33) A medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid and about 1 to about 5 equivalents of a basic sodium ion based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid, which comprises disodium hydrogen phosphate and sodium hydroxide as sources of the basic sodium ion; and has a pH of about 8.4 to about 9.0.

(34) The medicament according to the above (33), which is filled in an ampoule made of polyethylene or polypropylene, or in a syringe made of cyclic polyolefin.

(2R)-2-Propyloctanoic acid used in the present invention is a compound represented by formula (I)



wherein  represents β -configuration.

The salt of (2R)-2-propyloctanoic acid is preferably a pharmaceutically acceptable salt. The pharmaceutically acceptable salt is preferably a non-toxic water-soluble salt

Examples of suitable salt of (2R)-2-propyloctanoic acid, for example, include salts with inorganic bases, salts with organic bases, salts with basic natural amino acids and the like

The salt with an inorganic base is preferably, for example, an alkali metal salt (for example, a sodium salt, a potassium salt, a lithium salt, *etc.*), an ammonium salt (for example, a tetramethylammonium salt, a tetrabutylammonium salt, *etc.*), or the like.

The salt with an organic base is preferably, for example, a salt with
 5 alkylamine (for example, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, *etc.*), heterocyclic amine (for example, pyridine, picoline, piperidine, *etc.*), alkanolamine (for example, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, *etc.*), dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, cyclopentylamine, benzylamine, phenethylamine, tris(hydroxymethyl)methylamine, N-methyl-D-glucamine or the like

10 The salt with a basic natural amino acid is not particularly limited, so long as it is a salt with a basic amino acid which is naturally present and can be purified, and it is preferably, for example, a salt with arginine, lysine, ornithine, histidine or the like. Among these, more preferred are, for example, an alkali metal salt or a basic natural amino acid salt, and particularly preferred is a sodium salt.

15 In the present invention, (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof is not limited to those which are substantially pure single substances, and they may include impurities (for example, byproducts, solvents, starting materials, *etc.* which originate from the preparation process, or decomposition products, *etc.*) within the scope acceptable in an active ingredient for a medicament. The contents of the impurities
 20 acceptable in an active ingredient for a medicament may depend on the impurities contained, but the contents are preferably, for example, about 20 ppm or less for heavy metals, about 1.49% by weight or less for the (S)-isomer which is an optical isomer, about 5,000 ppm or less in total for residual solvents such as 2-propanol or heptane, and about 0.2% by weight or less for water, respectively.

25 (2R)-2-Propyloctanoic acid or a salt thereof can be prepared by methods known per se, for example, the methods described in the specification of EP 0632008, the specification of WO 99/58513, the specification of WO 00/48982, the specification

14

of JP 3032447 (registration number), the specification of JP 3084345 (registration number) and the like, or by appropriate combinations of such methods.

For example, an alkali metal salt or a basic natural amino acid salt of (2R)-2-propyloctanoic acid can be prepared by mixing, in an alcohol-based solvent (for example, methanol, ethanol, *etc*) or an ether-based solvent (for example, dioxane, *etc.*),
5 (2R)-2-propyloctanoic acid with 1 equivalent of an alkali metal hydroxide (for example, sodium hydroxide, potassium hydroxide, *etc*) or with 1 equivalent of a basic natural amino acid (for example, arginine, lysine, *etc.*) in the presence or absence of water, and reacting the mixture at 0 to 40°C

10 The reaction product may be purified by conventional purification means, for example, by distillation at atmospheric or reduced pressure, high performance liquid chromatography using silica gel or magnesium silicate, thin layer chromatography or column chromatography, or by conventional methods such as washing and recrystallization. Also, if necessary, the product may be subjected to treatments such
15 as lyophilization

The solubility in water of (2R)-2-propyloctanoic acid can be improved by converting the compound to its salt.

The medicament of the present invention means an injection precursor which can be formulated to an injection that can be administered to a patient, by using a
20 dissolving liquid and/or a diluting liquid or the like at the time of use.

The medicament of the present invention is not limited in its form. That is, the medicament of the present invention may be a liquid medicament which is generally referred to as an enriched injection or a concentrated injection, or a solid medicament such as a lyophilized medicament. Furthermore, it may be a semi-solid medicament in
25 the form of gel

In the case of a liquid medicament, an injection can be formulated by directly using a diluting liquid, and in the case of a solid or semi-solid medicament, an

injection can be formulated by first providing a solution having a high concentration by using a dissolving liquid and then diluting the solution with a diluting liquid. Although it is possible to use a solid or semi-solid medicament directly as an injection, in this case it may be difficult to provide homogeneous dissolution or dispersion.

5 Thus, the medicament of the present invention is preferably a liquid, and particularly preferred is an aqueous medicament, that is, a medicament in which a medium is substantially water. Especially, an aqueous medicament having a pH of about 7.0 or more (for example, preferably in the range from about 7.0 to about 12.0, and more preferably in the range from about 8.4 to about 9.0) is preferred.
10 Furthermore, in the case of a solid medicament or a semi-solid medicament, a medicament having a pH of about 7.0 or more (for example, preferably in the range from about 7.0 to about 12.0, and more preferably in the range of about 8.4 to about 9.0) when formulated into a liquid in a high concentration using a dissolving liquid, is preferred.

15 In the specification of the present invention, an injection may be a liquid injectable composition which can be directly administered parenterally to a patient, and thus the injection prepared by using the medicament of the present invention may be in the form of, for example, an aqueous injection, a non-aqueous injection, a suspension injection, an emulsion injection, an infusion or the like. Furthermore, the prepared
20 injection can be applied to tissues intramuscularly, intradermally, subcutaneously, intravenously, intraarterially, intraperitoneally, intrathecally or the like.

 The medicament of the present invention comprises a basic metal ion, in addition to the active ingredient (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof.

 In the specification of the present invention, the term "basic metal ion"
25 means a metal ion supplied by a metal compound in an aqueous solution, and preferably a metal ion supplied by a metal compound showing alkalinity in an aqueous solution. The basic metal ion is present as a metal ion when the medicament of the present

~~17~~ 16

invention is a liquid, and as a potential metal ion when the medicament of the present invention is a solid or a semi-solid

The term "potential metal ion" as used herein means the metal in a metal compound which becomes a metal ion when the metal compound is brought to the state
5 capable of ionization (for example, an aqueous solution, *etc*), for example, by means of operation such as addition of water

The metal compound which serves as the source of the basic metal ion is not particularly limited, and includes, for example, a metal salt of weak acid, metal hydroxide and the like

10 The weak acid which constitutes a metal salt of weak acid may be organic or inorganic acid, or even polyvalent acid The weak acid includes, for example, phosphoric acid, carbonic acid, boric acid, sulfurous acid, organic sulfonic acid, C2-6 organic carboxylic acids (for example, mono- to trivalent C2-6 organic carboxylic acids, i.e., C2-6 aliphatic monocarboxylic acids, dicarboxylic acids or tricarboxylic acids, *etc*),
15 and other organic acids The metal salt of weak acid of the present invention includes, for example, the salts formed by those weak acids with monovalent alkali metals (for example, sodium, potassium, lithium, rubidium, cesium, francium, *etc*).

As the monovalent alkali metal, for example, sodium, potassium, lithium and the like are preferred, with sodium and potassium being more preferred
20 Particularly preferred is sodium.

The metal salt of weak acid according to the present invention includes, for example, metal salts of phosphoric acid. preferably disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate, trisodium phosphate, dipotassium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, tripotassium phosphate and the like; metal salts of
25 carbonic acid: preferably sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate and the like, metal salts of boric acid. preferably sodium borate, potassium borate and the like, metal salts of sulfurous acid.

~~17~~ 17

preferably sodium sulfite, sodium hydrogen sulfite, potassium sulfite, potassium hydrogen sulfite and the like, metal salts of organic sulfonic acid. preferably sodium camphorsulfonate, sodium methanesulfonate, sodium ethanesulfonate, sodium trifluoromethanesulfonate, sodium toluenesulfonate, sodium naphthalenesulfonate, sodium 2-hydroxyethanesulfonate, sodium aminoethanesulfonate, potassium camphorsulfonate, potassium methanesulfonate, potassium ethanesulfonate, potassium trifluoromethanesulfonate, potassium toluenesulfonate, potassium naphthalenesulfonate, potassium 2-hydroxyethanesulfonate, potassium aminoethanesulfonate and the like, and metal salts of C2-6 organic carboxylic acids preferably sodium acetate, sodium propionate, sodium valerate, sodium oxalate, sodium ascorbate, sodium lactate, sodium succinate, sodium citrate, disodium citrate, sodium malate, sodium tartrate, sodium maleate, sodium fumarate, sodium aminoacetate, potassium acetate, potassium propionate, potassium valerate, potassium oxalate, potassium ascorbate, potassium lactate, potassium succinate, potassium citrate, disodium citrate, potassium malate, potassium tartrate, potassium maleate, potassium fumarate, potassium aminoacetate and the like.

In addition to these, use can be also made of, for example, sodium aspartate, sodium glutamate, sodium acetyltryptophan, sodium caprylate, sodium gluconate, sodium salicylate, sodium diethylenetriamine pentaacetate, sodium thioglycolate, potassium thiocyanate, sodium thiosulfate, sodium deoxycholate, potassium pyrosulfite, sodium pyrosulfite, sodium methanesulfobenzoate, sodium benzoate, sodium pyrrolinate, potassium aspartate, potassium glutamate, potassium acetyltryptophan, potassium caprylate, potassium gluconate, potassium salicylate, potassium diethylenetriamine pentaacetate, potassium thioglycolate, sodium thiocyanate, potassium thiosulfate, potassium deoxycholate, potassium methanesulfobenzoate, potassium benzoate, potassium pyrrolinate and the like.

The metal salt of weak acid according to the present invention preferably includes, for example, a metal salt of phosphoric acid, a metal salt of carbonic acid, a metal salt of sulfurous acid or the like. In particular, metal salts of phosphoric acid (for example, trisodium phosphate, disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate, tripotassium phosphate, dipotassium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, *etc.*) are preferred, with trisodium phosphate or disodium hydrogen phosphate being particularly preferred.

Such a metal salt of weak acid can be incorporated into the medicament of the present invention, not only in their anhydrous form but also in the form of solvate such as hydrate (for example, in the case of metal phosphate, in particular sodium phosphate, trisodium phosphate·dodecahydrate, sodium dihydrogen phosphate·dihydrate, disodium hydrogen phosphate·dodecahydrate, *etc.*).

The metal salt of weak acid is mixed in the solution state or in the solid state.

Furthermore, the metal salts of weak acids may be used in combination of two or more components, if necessary

Among the metal salts of weak acids, preferred is a metal salt having its pKa value in the basic pH range. In the case of metal salts of polyvalent weak acids, preferred is a metal salt having at least one of its plural pKa values in the basic pH range

In the specification of the present invention, the metal hydroxide includes, for example, the hydroxides of the monovalent alkali metals described above. Specific examples include sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, rubidium hydroxide, cesium hydroxide, francium hydroxide and the like, and among these, preferred are, for example, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide and the like, with sodium hydroxide or potassium hydroxide being more preferred. Particularly preferred is sodium hydroxide

Such metal hydroxide is mixed in the solution state or in the solid state

Furthermore, the metal hydroxide may be used in combination of two or more compounds, if necessary

In the medicament of the present invention, the metal salt of weak acid added as the source of the basic metal ion also functions as a buffering agent and as a
5 dissolving agent. It is possible to prepare the medicament of the present invention which is resistant to fluctuations of the pH, by means of the metal salt of weak acid since it is dissociated in the medicament, more specifically in the injection, and interacts with metal hydroxide, or (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof.

Specifically, for example, in an aqueous medicament comprising (2R)-2-
10 propyloctanoic acid and trisodium phosphate, the (2R)-2-propyloctanoic acid is converted to (2R)-2-propyloctanoic acid·sodium salt by means of sodium ions donated by trisodium phosphate and is dissolved in water. Furthermore, trisodium phosphate is converted, as it releases sodium ions in the aqueous solution, to disodium hydrogen phosphate and further to sodium dihydrogen phosphate. When such substances co-
15 exist in equilibrium in the aqueous medicament, that is, the aqueous solution, the medicament of the present invention attains the buffering ability.

In another embodiment, for example, in an aqueous medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid and disodium hydrogen phosphate as well as sodium hydroxide, the (2R)-2-propyloctanoic acid is converted to (2R)-2-propyloctanoic
20 acid·sodium salt by means of sodium ions donated by sodium hydroxide and/or disodium hydrogen phosphate, and is dissolved in water. Sodium hydroxide and/or disodium hydrogen phosphate, as they exchange sodium ions in the aqueous solution, are placed in the state where trisodium phosphate is added, that is, the state wherein disodium hydrogen phosphate and sodium dihydrogen phosphate co-exist in the
25 aqueous solution, or in a state approximating the former state, and come to exist in equilibrium, and thus to exhibit the buffering ability.

Thus, with regard to the medicament of the present invention, the metal salt of weak acid interacts with metal hydroxide, or (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof and exhibits the same effect as in the case of adding a monobasic phosphate-dibasic phosphate based buffer, or a carbonate-hydrogen carbonate based buffer, so that
5 the medicament of the present invention can attain the buffering ability.

In the medicament of the present invention, metal hydroxide which is added as the source of a basic metal ion also functions as a dissolving agent or a pH adjusting agent. That is, the metal hydroxide may be used for adjusting the pH or for dissolving (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof

10 As described above, the medicament of the present invention may be a liquid, a solid or a semi-solid, and when the inventive medicament is a liquid medicament, particularly an aqueous medicament, for example, the metal hydroxide can be used to dissolve (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof at a high concentration.

Furthermore, when the inventive medicament is a solid or semi-solid
15 medicament, upon preparation of a liquid in a high concentration using any dissolving liquid (preferably, water (e g , water for injection, etc), or the like), the metal hydroxide may be added to dissolve (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof.

Addition of metal hydroxide would be necessary for the medicament of the present invention, for example, when the above-described metal salt of weak acid is
20 insufficient, or when the pH of the medicament is in a preferred range (pH 7.0 or more, more preferably pH 7.0 to 12.0, and particularly preferably pH 8.4 to 9.0) may not be achieved with the metal salts of weak acids only, or when (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof does not dissolve, or the like. Under such circumstances, the amount of the metal salt of weak acid may be increased to a desired range, or (2R)-2-
25 propyloctanoic acid or a salt thereof may be dissolved by addition of metal hydroxide.

In the medicament of the present invention, the content of the above-described metal compound (metal salt of weak acids, metal hydroxide or the like) is not

~~22~~ 21

particularly limited, but it will be preferable that the content of the basic metal ion supplied by the metal compound is in the range of about 1 to about 5 equivalents, and more preferably about 1.2 to about 3.5 equivalents based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof

5 In the medicament of the present invention, the metal compounds, that is, the metal salts of weak acids or metal hydroxides, may be used alone or in combination as the source of the basic metal ion, and it is preferable to use at least one metal salt of weak acid

10 When only metal hydroxide is used as the source of the basic metal ion, for example, when about 1 equivalent (for example, 0.95 equivalent or the like) of sodium hydroxide is used based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid, it is possible to dissolve (2R)-2-propyloctanoic acid in water (for example, water for injection or the like); however, the resulting solution has a high pH, and occasionally it may not attain the resistance to fluctuations of the pH, which is one of the effects of the present
15 invention.

 Furthermore, when a salt of (2R)-2-propyloctanoic acid, for example, a sodium salt of (2R)-2-propyloctanoic acid is used, it can be dissolved in water without addition of metal hydroxide

20 Nevertheless, the resulting solution has a high pH, and occasionally it may not attain the resistance to pH fluctuations, which is one of the effects of the present invention, as discussed above. Therefore, the medicament of the present invention is preferably a medicament which comprises at least one metal salt of weak acid and optionally further comprises a metal hydroxide

25 An appropriate example of the medicament of the present invention is, for example, a medicament which comprises about 1 to about 5 equivalents of a basic metal ion based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, comprises at least one selected from a metal salt of phosphoric acid, a metal salt of carbonic acid and

27 22

a metal salt of sulfurous acid, and optionally further comprises a metal hydroxide, as a source of the basic metal ion; and has a pH of about 8.4 to about 9.0, and the like.

Herein, preferred metal salts of phosphoric acid include, for example, trisodium phosphate, disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate, or hydrates thereof, preferred metal salts of carbonic acid include, for example, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, or hydrates thereof, and preferred metal salts of sulfurous acid include, for example, sodium sulfite, sodium hydrogen sulfite, or hydrates thereof. Metal salts of these acids comprising potassium instead of sodium are also preferred.

Furthermore, preferred metal hydroxides include sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like. As described above, these metal hydroxides may be used in mixtures. The preferred ranges of the contents of the respective metal salt and of the content of the metal hydroxide will be illustrated in the following, as expressed in the weight based on the number of moles of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof.

However, these are only exemplary values for the case of using compounds comprising sodium, and if compounds comprising potassium in place of sodium are used, the values should be appropriately modified in accordance with the molecular weight of the element. The contents of the sodium salts of phosphoric acid, carbonic acid or sulfurous acid based on 1 mole of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, that is, the contents of these salts corresponding to 1 to 5 equivalents are, for example, as follows: (1) about 54.7 g to about 273.2 g of trisodium phosphate, (2) about 71.0 g to about 354.9 g of disodium hydrogen phosphate, (3) about 120.0 g to about 600.0 g of sodium dihydrogen phosphate, (4) about 53.0 g to about 265.0 g of sodium carbonate; (5) about 84.0 g to about 420.0 g of sodium hydrogen carbonate, (6) about 53.0 g to about 265.0 g of sodium sulfite, (7) about 104.0 g to about 520.0 g of sodium hydrogen sulfite, and the like. These contents are all expressed as the weight of a non-solvate (for example, an anhydrate or the like).

24 23

In the case of using a solvate (for example, hydrate, *etc.*) comprising one of these components, it is preferable that the weight of addition, as expressed as the weight deducted of the weight of solvent (for example, water, *etc.*), fall within the range of the weight of non-solvate as described above

5 As to whether it is necessary to add sodium hydroxide and/or potassium hydroxide, it can be determined as described above. In the above-described embodiment, for example, in the case of using disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate, sodium hydrogen carbonate, sodium hydrogen sulfite, dipotassium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, potassium hydrogen
10 carbonate, potassium hydrogen sulfite or the like, it is preferable to add sodium hydroxide and/or potassium hydroxide. However, when sodium hydroxide and/or potassium hydroxide is added, it is preferable to adjust the amount of the added metal salt of weak acid appropriately, preferably so that the total amount of the basic metal ion is 1 to 5 equivalents, while being careful not to impair the buffering ability and not to
15 depart from the preferable range of the pH.

For example, in the case of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, preferred examples of the medicament comprising sodium hydroxide and/or potassium hydroxide include a medicament comprising about 1 equivalent of the corresponding sodium hydroxide and/or potassium hydroxide and about 1 to about 4
20 equivalents of the corresponding metal salt of weak acid, for example, disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate, sodium hydrogen carbonate, sodium hydrogen sulfite, dipotassium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, potassium hydrogen carbonate, potassium hydrogen sulfite or the like.

In addition, as a method of using no basic metal ion, it is also possible, by
25 adding at least a certain amount of, for example, tris(hydroxymethyl)aminomethane instead of the above-described metal salts, to provide a medicament having the same effect, that is, to provide a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt

thereof in a high concentration, which is resistant to the fluctuation of pH and which can be formulated, without clouding, to an injection having a pH suitable for administration to a patient by using a dissolving liquid and/or a diluting liquid at the time of use. However, if tris(hydroxymethyl)aminomethane is used, it is preferable to use a sterilization method which does not involve heating, such as filtration sterilization, among the sterilization operations as described below for the medicament of the present invention.

The medicament of the present invention may further comprise suitable additives which are generally used for injections. The additives include, for example, aqueous solutions of 70 v/v% N-hydroxyethyl lactamide, D-sorbitol, D-mannitol, DL-methionine, L-aspartic acid, L-alanine, L-arginine, L-glutamic acid, L-lysine, potassium L-glutamate, sodium L-glutamate, L-cystine, L-cystein, L-histidine, L-methionine, N,N-dimethylacetamide, ascorbic acid, sodium acetyltryptophan, aminoethyl sulfonic acid, aminoacetic acid, gum Arabic, powdered acacia, alpha-thioglycerin, albumin, inositol, ethanol, ethyl urea, ethylenediamine, sodium calcium edetate, sodium edetate, oleic acid, sodium caprylate, sodium carmellose, xylitol, citric acid, sodium citrate, disodium citrate, glycerin, calcium gluconate, sodium gluconate, magnesium gluconate, creatinine, chlorobutanol, gentisic acid ethanolamide, succinic acid, sesame oil, sodium chondroitin sulfate, sodium salicylate, diethanolamine, diethylene triamine pentaacetate, sorbitan sesquioleate, gelatin, gelatin hydrolysate, sorbitan fatty acid ester, soybean oil, thioglycolic acid, sodium thioglycolate, potassium thiocyanate, sodium thiomalate, sodium thiosulfate, camellia oil, dextran 40, dextran 70, sodium desoxycholate, triethanolamine, tromethamol, sodium formaldehyde, sulfoxylate, nicotinic amide, ethyl paraoxybenzoate, butyl paraoxybenzoate, propyl paraoxybenzoate, methyl paraoxybenzoate, hydroxypropyl cellulose, castor oil, potassium pyrosulfite, sodium pyrosulfite, phenol, butyl hydroxyanisole, glucose, propylene glycol, sodium heparinate, benzyl alcohol, polyoxyethylene (160) polyoxypropylene (30) glycol, polyoxyethylene

2/25

castor oil, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, polyoxyethylene hydrogenated
castor oil 50, polyoxyethylene hydrogenated castor oil 60, Polysorbate 80, Macrogol
400, Macrogol 4000, maltose, meglumine, sodium methane sulfobenzoate,
monoethanolamine, aluminum monostearate, polyoxyethylene sorbitan (20 E O)
5 monolaurate, peanut oil, phosphoric acid, dipotassium phosphate, potassium dihydrogen
phosphate, sodium sulfite, sodium hydrogen sulfite, benzoic acid, sodium benzoate,
benzyl benzoate, aluminum chloride, sodium chloride, benzalkonium chloride,
benzethonium chloride, magnesium chloride, zinc chloride, zinc chloride solution, tin(I)
chloride, iron(II) chloride, hydrochloric acid, arginine chloride, cystein chloride, lysine
10 chloride, fructose, dried aluminum gel, dried sodium sulfite, dilute hydrochloric acid,
highly purified egg yolk lecithin, calcium oxide, zinc oxide, tartaric acid, calcium
bromide, sodium bromide, acetic acid, ammonium acetate, sodium acetate, zinc acetate,
aluminum hydroxide, purified gelatin, purified soybean lecithin, purified soybean oil,
purified sucrose, purified egg yolk lecithin, sodium hydrogen carbonate, water for
15 injection, calcium sugar acid, lactic acid, ethyl lactate, a sodium lactate solution, lactose,
urea, concentrated glycerin, glacial acetic acid, anhydrous ethanol, anhydrous citric acid,
anhydrous sodium pyrrolate, anhydrous maleic acid, anhydrous tin(I) chloride,
anhydrous sodium acetate, sulfuric acid, potassium aluminum sulfate, potassium sulfate,
magnesium sulfate and the like These additives are generally mixed in the
20 proportions used in conventional injections

As it is well known to a person skilled in the art, or as it is described in
Iyakuhin Tenkabutsu Jiten (Pharmaceutical Additive Dictionary) (edited by Japan
Pharmaceutical Excipients Council) published by Yakuji Nippo Limited in 2000, such
additives can be classified according to the intended use, for example, into a stabilizer, a
25 surfactant, a buffer, a pH adjusting agent, a solubilizer, an antioxidant, a defoamer, an
isotonic agent, an emulsifier, a suspending agent, a preservative, a soothing agent, a
dissolving agent, a solubilizing aid or the like

Furthermore, these additives may be added in combination of two or more components, if necessary

The various additives listed herein also include those functioning as the source of the basic metal ion When additives functioning as the source of the basic metal ion are used, it is also preferable that the total amount of the basic metal ions in the medicament falls preferably within the range of about 1 to about 5 equivalents

The medicament of the present invention also includes all of those medicaments comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, and a basic metal ion (preferably, about 1 to about 5 equivalents of a basic metal ion based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof).

The content of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof as the active ingredient is not limited, but the amount will be suitable, in the case of a liquid medicament, to be about 2.5 mg to about 100 mg of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof per mL in terms of (2R)-2-propyloctanoic acid Especially, by taking the method of using the medicament as formulated to an injection by dilution in an infusion or the like into consideration, the content is preferably, for example, about 25 mg to about 100 mg per mL, more preferably about 50 mg to about 100 mg per mL, and particularly preferably about 50 mg per mL. Furthermore, in the case of a solid medicament or a semi-solid medicament, it is suitable to dissolve the medicament in any dissolving liquid (preferably, water (for example, water for injection, etc.), etc.) in a container such as a vial or an ampoule, such that 1 mL of the solution comprises the above-described amount of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof

When the medicament of the present invention is an aqueous medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof in a high concentration (particularly, about 20 mg/mL or more), the medicament takes the form of a micelle water dispersion liquid

16 27

The micelle water dispersion liquid means that micelles, that is, aggregates formed by (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, or aggregates formed from the interaction of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof with a basic metal ion, are homogeneously dispersed in the medium water, and its properties (for example, fluidity or the like) are not significantly different from those of conventional aqueous solutions. By having the form of a micelle water dispersion liquid, the medicament of the present invention can comprises (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof in a high concentration while maintaining the operability equal to that of aqueous solutions. It can be determined on whether or not the medicament is a micelle water dispersion liquid by carrying out conventional methods making use of the properties of micelles, for example, the method of fat staining

The fat staining method includes, for example, a method of mixing a solution of a fat-soluble dye (for example, Sudan III, piacyanol chloride, Rhodamine 6G, etc) with the solution under test, followed by centrifugation after a certain period of time, and measuring the absorbance of the supernatant which is inherent to the fat-soluble dye used. If the absorbance of the supernatant can be measured according to this test method, it implies that the fat-soluble dye is present within micelles, that is, micelles have been formed, and thus it is possible to determine that a micelle water dispersion liquid has been formed. It is also possible to define the critical concentration or micelle formation, that is, a critical micelle concentration (CMC), by means of such a test.

The critical micelle concentration cannot be exactly determined since it depends on the substance forming micelles, the type of co-existing ions and the concentration thereof, the ionic strength, and even on temperature. But, in the case of an aqueous medicament comprising about 1 to about 5 equivalents of basic sodium ion based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid, the critical micelle concentration is in the range of about 20-25 mg/mL at room temperature

24 28

The medicament of the present invention can be obtained by dissolving (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof together with the above-described source of the basic metal ion and, if necessary, with the above-described additives, in water (for example, water for injection, *etc*), and filling the solution in a vial or an ampoule, if
5 necessary, followed by lyophilization

The dissolution process may be carried out in any order. For example, (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof may be dissolved in a solution mixed with an aqueous solution of a metal salt of weak acid, which is the source of the basic metal ion (for example, an aqueous solution of trisodium phosphate, disodium hydrogen
10 phosphate, sodium dihydrogen phosphate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, sodium sulfite, sodium hydrogen sulfite, tripotassium phosphate, dipotassium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, potassium sulfite, potassium hydrogen sulfite, or the like), or an aqueous solution of metal hydroxide (for example, an aqueous solution of sodium
15 hydroxide, potassium hydroxide or the like), or the solid of each component may be weighed, mixed, and then dissolved in water.

It is also possible to prepare a clear solution by first adding water to (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof to yield a clouded solution, and then adding thereto a necessary amount of a metal salt of weak acid and optionally metal hydroxide.
20 Furthermore, as described above, the metal salt of weak acid in the medicament of the present invention is dissociated in the solution, is brought into equilibrium and exhibits the buffering ability.

The monovalent alkali metal ion which is derived from the metal salt of weak acid or metal hydroxide may react with (2R)-2-propyloctanoic acid to contribute
25 to dissolution thereof by forming a salt. Therefore, the medicament of the present invention may occasionally have the components detected in the solution which are different from the components used in the formulation, that is, the starting materials.

20 29

For example, a medicament formulated by dissolving (2R)-2-propyloctanoic acid and trisodium phosphate in water, results in the formation of, for example, a sodium salt of (2R)-2-propyloctanoic acid, disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate, trisodium phosphate and/or their ions, *etc.* in the aqueous solution, and in dissolution, leading to equilibrium. Therefore, the medicament of the present invention can be prepared by mixing the solution composition in equilibrium or the components which can constitute the solution composition in equilibrium.

Lyophilization can be carried out by conventional methods. In general, it is preferable to use a method in which the medicament is frozen at a temperature of -25°C or lower and then dried while elevating the shelf temperature up to 25 to 40°C, and while maintaining the degree of vacuum in the dry chamber at about 13.3 Pa or less.

Furthermore, the medicament, in particular the semi-solid medicament, of the present invention can be obtained by charging, after kneading if necessary, (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, together with the source of the above-described basic metal ion and optionally with the above-described additives, into a vial or an ampoule. Although the semi-solid medicament thus obtained may vary in the state depending on conditions such as the presence or absence of kneading, the temperature, the amount of the added source of the basic metal ion, *etc.*, and for example, when about 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid is mixed with about 3 equivalents of the source of the basic sodium ions and kneaded, the medicament is in the form of a colorless gel agent.

The medicament can be conventionally prepared to an aseptic medicament by subjecting it to the same sterilization procedures as usual injections. Specifically, for example, it is possible to provide an aseptic medicament, after mixing the respective components according to the above-described processes, by subjecting it an operation such as, for example, filtration sterilization with sterilizing filter before charging into suitable containers such as, for example, ampoules or vials, or by subjecting it to an

operation such as, for example, irradiation sterilization or high-pressure steam sterilization (autoclaving) after charging into containers

It is also possible to carry out processes such as filtration by using a dust-free filter (for example, a 0.45 μ m methylcellulose membrane, a 0.45 μ m Nylon 66 membrane, a 0.45 μ m polyfluorovinylidene, *etc.*), before charging the medicament into their containers, if necessary

As the sterilization treatment for the medicament of the present invention, high-pressure steam sterilization is preferred. High-pressure steam sterilization is preferably carried out, for example, at 100 to 125°C for 5 to 30 minutes

For the "vials", they are preferably made of a glass material or a plastic material such as cyclic polyolefin and polypropylene, which is compatible with the medicament. As preferred vials, vials made of glass materials include, for example, USP TYPE I, II, III or the like, and vials made of plastic materials include, for example, CZ vials (Daikyo Seiko Ltd.) or the like. The shape and size of the vials are not particularly limited.

The capacity of the vials is preferably 100 mL or less, more preferably 40 mL or less, and particularly preferably 20 mL or less. Specific examples of the vials include vials of 30 mm in diameter, vials of 24.5 mm in diameter, vials of 18 mm in diameter, and the like

For the "ampoules", they are preferably made of a glass material or a plastic material such as polyethylene, polypropylene or the like, which is compatible with the medicament, and ampoules made of a plastic material such as polyethylene, polypropylene or the like are particularly preferred. Preferred ampoules made of glass materials are the above-described USP TYPE I, II, III or the like. The shape and size of the ampoules are not particularly limited. Furthermore, use may be also made of those plastic ampoules having the inner surface glass-coated, or glass ampoules having

~~82~~ 31

the inner surface plastic-coated or the like, in which glass materials and plastic materials are combined.

The capacity of the ampoules is preferably 30 mL or less, more preferably 20 mL or less, and particularly preferably 10 mL or less. Specific examples of the ampoules include 20 mL-ampoules, 10 mL-ampoules, 5 mL-ampoules, 3 mL-ampoules, 2 mL-ampoules, 1 mL ampoules and the like, and for example, 20 mL-ampoules, 10 mL-ampoules, 5 mL ampoules or the like are preferred

The medicament can be provided as pre-filled syringes, in the same manner, by mixing the respective components, and then charging the mixture into a suitable container such as a syringe and subjecting it to the sterilization procedure such as, for example, high-pressure steam sterilization (autoclaving)

For the "syringes" for "pre-filled syringes", they are preferably made of glass material or plastic material such as cyclic polyolefin and polypropylene, which is compatible with the medicament. The syringes made of glass materials are preferably, for example, the above-described USP TYPE I, II, III or the like. The shape and size of the syringes are not particularly limited

The capacity of the syringes is preferably 30 mL or less, more preferably 20 mL or less, and particularly preferably 10 mL or less. Specific examples of the syringes include 10 mL-syringes, 5 mL-syringes, 3 mL-syringes, 2 mL-syringes, 1 mL-syringes and the like

In the method for preparation of the medicament of the present invention, when the contents in the container are vigorously foamed so that it requires a long time to obtain a clear solution, it may be attempted to reduce the time taken by using silicone-coated vials, ampoules or syringes.

The silicones used in such coating includes silicone oils (for example, dimethyl polysiloxane, methyl hydrogen polysiloxane, *etc*), silicone varnish (for example, methyl silicone varnish, methyl phenyl silicone varnish, *etc*) or the like, and a

33 32

preferred example of silicone is KM-740 (manufactured by Shin-Etsu Chemical Industries,).

The medicament of the present invention, in particular the aqueous medicament of pH 7.0 or more, may generate insoluble allotrio when stored in containers made of glass materials. Therefore, when the medicament of the present invention is charged in the above-described vials made of glass materials, ampoules or syringes, generation of insoluble allotrio can be suppressed by coating the inner surfaces (glass surface) of these containers with silicones, or by treating it with silicon dioxide (for example, silicoat treatment, wave plasma chemical vapor deposition treatment, *etc*), or by using the containers having their inner surfaces preliminarily treated with silicon dioxide (for example, Silicoat ampoules, silicoat vials, *etc* (manufactured by Shiotani Glass, and by Fuji Glass), Type I plus ampoules, Type I Plus vials, *etc*. (manufactured by SCHOTT)) Thus, it is possible to provide a medicament having no problem on the generation of insoluble allotrio even under long-term storage. The silicone coating may be carried out using the above-described silicones or silicone-based coating agents (for example, dimethyl silicone oil, methylphenyl silicone oil, methyl hydrogen silicone oil, *etc*), on the inner surfaces of such containers to a coating thickness of about 100 μm or less, and preferably about 15 to about 50 μm , by conventional methods, for example, thermal evaporation, plasma-enhanced chemical vapor deposition, pulsed-plasma chemical vapor deposition or the like. The treatment with silicon dioxide is carried out by conventional methods, for example, silicoat treatment, wave plasma chemical vapor deposition treatment or the like. Furthermore, when a plastic container is used, there is no problem of generation of insoluble allotrio, and it is possible to provide a medicament which has no problem of generation of insoluble allotrio even under long-term storage, without any treatment.

The medicament of the present invention which is provided as charged in such a vial or an ampoule is administered to the living body, as received in the case of a

27/ 33

liquid medicament, or in the case of a solid medicament or a semi-solid medicament, after being dissolved in a dissolving liquid at the time of use, taken out from the vial or the ampoule in a certain desired amount of the entire amount by means of an injection syringe, and then diluted with any diluting liquid (for example, water for injection, saline, a carbohydrate solution, various infusions). Furthermore, the medicament of the present invention which is provided as charged in a pre-filled syringe is also administered to the living body, after a certain desired amount of the entire amount from the pre-filled syringe is diluted with any diluting liquid (for example, water for injection, saline, a carbohydrate solution, various infusions)

As described above, in an embodiment of using the medicament of the present invention, it is preferred to use the medicament of the present invention as diluted in a medium, such as an infusion, which can be intravenously administered. The pH after the dilution is not particularly limited, but when the medicament of the present invention is diluted with an infusion, for example, such that the concentration of the active ingredient (2R)-2-propylocatanoic acid or a salt thereof is about 0.01 to about 20 mg/mL, preferably about 0.1 to about 20 mg/mL, in terms of the amount of (2R)-2-propylocatanoic acid, the pH is about 3.0 to about 10.0, more preferably about 4.0 to about 9.0, and most preferably about 5.0 to about 9.0. In particular, when saline is used as the infusion, after the dilution to the above-described concentration, the pH is about 5.0 to about 9.0, and more preferably about 6.0 to about 9.0

The infusion used in the dilution of the medicament of the present invention preferably includes, for example, an electrolyte solution, a carbohydrate solution, a vitamin injectable solution, a protein amino acid injectable solution, and the like

The electrolyte solution as used herein is a solution having electrolytes dissolved in water for injection and include, for example, solutions containing one or at least two of sodium chloride, potassium chloride, calcium chloride, sodium lactate,

2/ 34

sodium dihydrogen phosphate, sodium carbonate, magnesium carbonate and the like, lactate Ringer's solution, acetate Ringer's solution, and the like.

A preferred electrolyte solution is, for example, one which is free of divalent metal ions (for example, calcium ions, magnesium ions, *etc*) in the infusion

5 As the electrolyte solution, for example, a solution containing sodium chloride or the like is more preferred, and for example, saline, that is, a solution of 0.9% (w/v) of sodium chloride, is particularly preferred

The carbohydrate solution is a solution in which saccharides are dissolved in water for injection, and include, for example, solutions containing one or at least two of
10 glucose, fructose, sorbitol, mannitol, dextran and the like. As the carbohydrate solution, for example, a 5 to 70%(w/v) glucose solution are preferred, and for example, a 5%(w/v) glucose solution and a 10% (w/v) glucose solution are in particular preferred

The protein amino acid injectable solution is a solution in which amino acids are dissolved in water for injection, and include, for example, solutions containing
15 one or at least two of glycine, aspartic acid, lysine and the like The vitamin injectable solution is a solution in which vitamins are dissolved in water for injection, and include, for example, solutions containing one or at least two of vitamin B1, vitamin C and the like

A preferred infusion for diluting the medicament of the present invention is,
20 for example, a 0.9%(w/v) sodium chloride solution. Specific examples include commercially available infusions, such as amino acid complex infusions (for example, Aminoleban (manufactured by Otsuka), Amizet B (manufactured by Tanabe), Amizet XB (manufactured by Tanabe), Amiparen (manufactured by Otsuka), Neoamiyu (manufactured by Ajinomoto Pharma), Pleamin-P (manufactured by Fuso), Proteamin
25 12X (manufactured by Tanabe), Molipron-F (manufactured by Ajinomoto Pharma), *etc*), sugar/electrolyte/amino acid solutions for high-calorie infusions (for example, PNTWIN (manufactured by Ajinomoto Pharma), Unicaliq (manufactured by Terumo-

28 35

Tanabe), *etc.*), electrolyte infusions (for example, saline, lactate Ringer's solution (for example, Solita (manufactured by Shimizu), Solulact (manufactured by Terumo), Hartmann (manufactured by Koyabashi Seiyaku), Lactec (manufactured by Otsuka), *etc.*), glucose-reinforced lactate Ringer's solutions (for example, SolulacT D (manufactured by Terumo), Hartmann D (manufactured by Kobayashi Seiyaku), Lactec D (manufactured by Otsuka), *etc.*), glucose-reinforced acetate Ringer's solutions (for example, Veen-D (manufactured by Nikken Chemical), *etc.*), sorbitol-reinforced lactate Ringer's solutions (for example Solita S (manufactured by Shimizu), Lactec G (manufactured by Otsuka), *etc.*), maltose-reinforced lactate Ringer's solutions (for example Solulact TMR (manufactured by Terumo), Potacol R (manufactured by Otsuka), *etc.*), maltose-reinforced acetate solutions (for example, Actit (manufactured by Nikken Chemical), *etc.*), EL3 (maintenance fluid for adults; manufactured by Ajinomoto Pharma), 10% EL3 (maintenance fluid; manufactured by Ajinomoto Pharma), EN Supplementary Fluid (1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B; manufactured by Otsuka), Solita T (Nos. 1, 2, 3, 3-G, 4; manufactured by Shimizu), Physiosol (manufactured by Otsuka), Soldem (1, 2, 3, 4, 5, 6; manufactured by Terumo), *etc.*), sugar/electrolyte for high-calorie infusions (for example, Triparen (Nos 1, 2; manufactured by Otsuka), Hicaliq (No.1, NC-L, No 2, NC-N, 3, NC-H, manufactured by Terumo), Hicaliq RF (manufactured by Terumo), *etc.*), sugar/electrolyte/amino acid solutions for high-calorie infusions (for example, PNTWIN (Nos -1, -2, -3; manufactured by Ajinomoto Pharma), Unicaliq (L, N, manufactured by Terumo-Tanabe), *etc.*) and the like

The medicament of the present invention may also be provided in an aseptic form which can be formulated into such medicaments. Such medicaments include, for example, (1) a so-called "kit" preparation in which the components contained in the medicament are supplied in separate containers, (2) a preparation in which the components contained in the medicament are supplied in a different compartment in the

3X 36

same container, and the like Specific examples such as the above (1) include a preparation, for example, in which (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, and the aqueous solution containing a basic metal ion for dilution of the acid are contained in the separate containers (for example, vials, ampoules, *etc*), and specific examples such as the above (2) include a preparation, for example, in which (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, and the aqueous solution containing a basic metal ion for dilution of the acid are contained in separate compartments in the same container (for example, two (or more)-compartmented cylinder ampoules, *etc*), and the like Furthermore, the medicament of the present invention may be supplied together with a diluting agent such as an infusion, in multiple (preferably, two) compartments in the same container. Examples of such a medicament include a preparation contained in a two-compartmented fluid bag, in which the diluting fluid is filled in one compartment and the medicament of the present invention in another compartment

15 Application for medicaments:

The medicament of the present invention which contains (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof is useful for the treatment and/or prevention of, for example, neurodegenerative diseases of mammals (for example, human, non-human animals such as monkey, sheep, cow, horse, dog, cat, rabbit, rat, mouse, *etc*)

20 Neurodegenerative diseases include, for example, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, progressive supranuclear palsy, olivopontocerebellar atrophy, cerebral stroke (for example, cerebral infarction, cerebral hemorrhage, *etc.*), or neurofunctional disorders after neurospinal trauma (for example, demyelinating diseases (multiple sclerosis, *etc*), brain cancer (astrocytoma, *etc*),
25 cerebrospinal diseases associated with infection (meningitis, pyocephalus, Creutzfeldt-Jakob disease, AIDS (HIV) dementia, *etc.*)) and the like. Furthermore, the present medicament is useful as a nerve regeneration promoter, an S100 β increase inhibitor, or

28 37

a nerve disorder improver. The medicament of the present invention is administered into the living body under the purpose of treatment and/or prevention of the above-described diseases, after being converted to a form appropriate for administration to a patient by using a dissolving liquid and/or a diluting liquid

5 The daily dosage of the injection formulated using the medicament of the present invention depends on the severity of the symptoms, age, sex, or body weight of the patient, the timing or the interval of administration, the type of the active ingredient or the like, and, without being limited, for example, in the case of intravenously administering the medicament as an agent for treating neurodegenerative diseases
10 including cerebral infarction, it is preferable, to set the daily dose of about 2 to about 12 mg per kg of the weight of the patient, when (2R)-2-propyloctanoic acid is used as the active ingredient. More preferably, the dosage is about 2 mg, about 4 mg, about 6 mg, about 8 mg, about 10 mg, about 12 mg or the like per kg of the patient's weight per day. Particularly preferably, the daily dose is about 4 mg, about 6 mg, about 8 mg or about
15 10 mg per kg of the patient's weight, and the daily dose is in particular suitable at about 4 mg or about 8 mg per kg of the patient's weight. Furthermore, when a salt of (2R)-2-propyloctanoic acid is used as the active ingredient, the daily doses as described above in terms of (2R)-2-propyloctanoic acid, are preferred.

 The injections formulated using the medicament of the present invention
20 may be also combined with other medicaments, for example, an anticonvulsant (for example, phenobarbital, mephobarbital, metharbital, primidone, phenytoin, ethotoin, trimethadione, ethosuximide, acetylphenetride, carbamazepine, acetazolamide, diazepam, sodium valproate, *etc.*), an acetylcholinesterase inhibitor (for example, donepezil hydrochloride, TAK-147, rivastigmine, galantamine, *etc.*), a neurotrophic
25 factor (for example, ABS-205, *etc.*), an aldose reductase inhibitor, an antithrombotic (for example, t-PA, heparin, an oral anticoagulant (for example, warfarin, *etc.*), a synthetic antithrombin drug (for example, gabexate mesylate, nafamostat mesylate,

29 38

argatroban, *etc.*), an antiplatelet drug (for example, aspirin, dipyridamole, ticlopidine hydrochloride, beraprost sodium, cilostazol, sodium ozagrel, *etc.*), a thrombolytic agent (for example, urokinase, tisokinase, alteprase, *etc.*), a Factor Xa inhibitor, a Factor VIIa inhibitor, a cerebral blood flow and metabolism improver (for example, idebenone, calcium hopantenate, amantadine hydrochloride, meclofenoxate hydrochloride, dihydroergotoxine mesylate, pyridoxin hydrochloride, γ -aminobutyric acid, bifemelane hydrochloride, lisuride maleate, indeloxazine hydrochloride, nicergoline, propentofylline, *etc.*), an antioxidant (for example, edaravone, *etc.*), a glycerin preparation (for example, glyceol, *etc.*), a β -secretase inhibitor (for example, 6-(4-biphenyl)methoxy-2-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]tetraline, 6-(4-biphenyl)methoxy-2-(N,N-dimethylamino)methyltetraline, 6-(4-biphenyl)methoxy-2-(N,N-dipropylamino)methyltetraline, 2-(N,N-dimethylamino)methyl-6-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)methoxytetraline, 6-(4-biphenyl)methoxy-2-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]tetraline, 2-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-6-(4'-methylbiphenyl-4-yl)methoxytetraline, 2-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-6-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)methoxytetraline, 6-(2',4'-dimethoxybiphenyl-4-yl)methoxy-2-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]tetraline, 6-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)phenyl]methoxy-2-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]tetraline, 6-(3',4'-dimethoxybiphenyl-4-yl)methoxy-2-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]tetraline, and optical isomers, salts and hydrates thereof, OM99-2 (WO 01/00663), *etc.*), a β -amyloid protein aggregation inhibitor (for example, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (JP-T-11-514333), PPI-558 (JP-T-2001-500852), SKF-74652 (*Biochem. J.*, 340(1), 283-289 (1999)), *etc.*), a cerebral function activator (for example, aniracetam, nicergoline, *etc.*), a dopamine receptor agonist (for example, L-dopa, bromocriptine, pergolide, talipexole, pramipexole, cabergoline, amantadine, *etc.*), a monoamine oxidase (MAO) inhibitor (for example, safrazine, deprenyl, selegiline, ramacemide, riluzole, *etc.*), a cholinergic blocking agent (for example, trihexyphenidyl, biperiden, *etc.*), a COMT inhibitor (for example, entacapone,

etc.), a therapeutic agent for amyotrophic lateral sclerosis (for example, riluzole, a neurotrophic factor, *etc.*), a statin-based therapeutic agent for hyperlipidemia (for example, sodium pravastatin, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, *etc.*), a fibrate-based therapeutic agent for hyperlipidemia (for example, clofibrate, *etc.*), an apoptosis inhibitor (for example, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347, *etc.*), a nerve differentiation and regeneration promoter (for example, leteprenim, xaliproden (SR-57746-A), SB-216763, *etc.*), a non-steroidal anti-inflammatory drug (for example, meloxicam, tenoxicam, indomethacin, ibuprofen, celecoxib, rofecoxib, aspirin, indomethacin, *etc.*), a steroid drug (for example, dexamethasone, hexestrol, cortisone acetate, *etc.*), a sexual hormone or derivatives thereof (for example, progesterone, estradiol, estradiol benzoate, *etc.*), or the like. Furthermore, it may be also combined with a nicotinic receptor regulator, a γ -secretase inhibitor, a β -amyloid vaccine, a β -amyloid protease, a squalene synthetase inhibiting agent, a therapeutic agent for the abnormal behavior, wandering or the like associated with progress of dementia, a hypotensor, a therapeutic agent for diabetes mellitus, an antidepressant, an antianxiety agent, a disease-modifying antirheumatoid agent, an anticytokine agent (for example, a TNF inhibitor, a MAP kinase inhibitor, *etc.*), a parathyroid hormone (PTH), a calcium receptor antagonist or the like.

These combination medicaments are only exemplary and are not limited to these.

Other medicaments may be administered in any combination of two or more. Furthermore, the medicaments for combined use include those that have been discovered as well as those that are to be discovered afterward, based on the mechanism described above

~~44~~ 40

Toxicity

Toxicity of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof is very low, and it is considered to be sufficiently safe for the use as a pharmaceutical drug. For example, it was found that in a single intravenous administration using a dog, (2R)-2-propyloctanoic acid did not result in death at a dose of 100 mg/kg in any case.

Effect of the Invention

The present invention provides a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof in a high concentration, which is resistant to pH fluctuations, and which can be formulated without clouding of an injection having a pH suitable for administration to a patient, wherein generation of insoluble allotrio does not occur; and a production process of the same.

Brief Description of Drawings

Fig. 1 is a graph showing the results of the confirmation test for micelle formation in the medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid and a basic metal ions

Fig 2 is an IR absorbance spectrum chart for sodium salt of (2R)-2-propyloctanoic acid.

Fig. 3 is an IR absorbance spectrum chart for (2R)-2-propyloctanoic acid

Best Mode for Carrying Out the Invention

Hereinafter, the present invention will be explained by way of Examples, and the present invention is not intended to be limited to these. Furthermore, modifications may be made within the range not departing from the scope of the present invention

41

Example 1

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid and trisodium phosphate

Trisodium phosphate-dodecahydrate (35.4 g) and (2R)-2-propyloctanoic acid (20.0 g) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 400 mL. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 2 mL, 6 mL, 8 mL, 12 mL and 24 mL) was charged into plastic vials (CZ vials). These vials were capped with rubber stoppers, tightly sealed with aluminum caps, and then autoclaved (123°C, 15 min). Thus, the medicaments were prepared as described in Table 1 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0.

Table 1

	Formulation					
	1	2	3	4	5	6
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	100	300	400	600	1200
Trisodium phosphate-dodecahydrate (mg)	88.5	177	531	708	1062	2124
Water for injection (in total) (mL)	10	20	60	80	120	240

Example 2

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, trisodium phosphate and sodium hydroxide-1

Trisodium phosphate-dodecahydrate (18.0 g), sodium hydroxide (2.1 g) and (2R)-2-propyloctanoic acid (20.0 g) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 200 mL. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22

43 42

µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 3 mL, 4 mL, 6 mL, 12 mL and 24 mL) was charged into plastic vials (made of polypropylene). These vials were capped with rubber stoppers, tightly sealed with aluminum caps, and then autoclaved (123°C, 15 min) Thus, the medicaments were prepared as described in Table 2 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0

Table 2

	Formulation					
	7	8	9	10	11	12
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	100	300	400	600	1200	2400
Trisodium phopshate-dodecahydrate (mg)	90	270	360	540	1080	2160
Sodium hydroxide (mg)	10.7	32.1	42.8	64.2	128.4	256.8
Water for injection (in total) (mL)	1.0	3.0	4.0	6.0	12.0	24.0

Example 3

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, trisodium phosphate and sodium hydroxide-2.

Trisodium phosphate-dodecahydrate (4.725 kg), sodium hydroxide (0.5 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (5.0 kg) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 100 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 2 mL, 6 mL, 8 mL, 12 mL and 24 mL) was charged with molding (blow fill sealing) into plastic ampoules (made of polypropylene). These ampoules were autoclaved (123°C, 15 min), and thus the medicaments were prepared as described in Table 3 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0

44/43

Table 3

	Formulation					
	13	14	15	16	17	18
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	100	300	400	600	1200
Trisodium phopshate·dodecahydrate (mg)	47.2	94.4	283	378	566	1133
Sodium hydroxide (mg)	5.0	10.0	30.0	40.0	60.0	120.0
Water for injection (in total) (mL)	1.0	2.0	6.0	8.0	12.0	24.0

Example 4

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, sodium dihydrogen phosphate and sodium hydroxide-1

Sodium dihydrogen phosphate-dihydrate (3.625 kg), sodium hydroxide (1.95 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (5.0 kg) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 100 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 2 mL, 6 mL, 8 mL, 12 mL and 24 mL) was charged with molding (blow fill sealing) into plastic ampoules (made of polypropylene). These ampoules were autoclaved (123°C, 15 min), and thus the medicaments were prepared as described in Table 4 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0.

Table 4

	Formulation					
	19	20	21	22	23	24
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	100	300	400	600	1200
Sodium dihydrogen phosphate-dihydrate (mg)	36.3	72.6	217.8	290.4	435.6	871.2
Sodium hydroxide (mg)	19.6	39.2	117.6	156.8	235.2	470.4
Water for injection (in total) (mL)	1.0	2.0	6.0	8.0	12.0	24.0

44

Example 5

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, sodium dihydrogen phosphate and sodium hydroxide-2.

Sodium dihydrogen phosphate-dihydrate (7.3 g), sodium hydroxide (6.0 g) and (2R)-2-propyloctanoic acid (20.0 g) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 400 mL. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 2 mL, 6 mL, 8 mL, 12 mL and 24 mL) was charged into syringes made of polypropylene. These syringes were capped and autoclaved (123°C, 15 min), and thus the medicaments were prepared as described in Table 5 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0.

Table 5

	Formulation					
	25	26	27	28	29	30
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	100	300	400	600	1200
Sodium dihydrogen phosphate-dihydrate (mg)	18.2	36.4	109.2	145.6	218.4	436.8
Sodium hydroxide (mg)	15.0	30.0	90.0	120.0	180.0	360.0
Water for injection (in total) (mL)	1.0	2.0	6.0	8.0	12.0	24.0

Example 6

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, disodium hydrogen phosphate and sodium hydroxide-1

Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (32.0 g), sodium hydroxide (4.12 g) and (2R)-2-propyloctanoic acid (20.0 g) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 400 mL. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 2 mL, 6 mL, 8 mL, 12

46 45

mL and 24 mL) was charged into Silicoat ampoules. These ampoules were sealed and autoclaved (123°C, 15 min), and thus the medicaments were prepared as described in Table 6 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0.

5

Table 6

	Formulation					
	31	32	33	34	35	36
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	100	300	400	600	1200
Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (mg)	80	160	480	640	960	1920
Sodium hydroxide (mg)	10.3	20.6	61.8	82.4	123.6	247.2
Water for injection (in total) (mL)	1.0	2.0	6.0	8.0	12.0	24.0

Example 7

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, disodium hydrogen phosphate and sodium hydroxide-2:

10

Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (16.0 g), sodium hydroxide (4.12 g) and (2R)-2-propyloctanoic acid (20.0 g) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 400 mL. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 2 mL, 6 mL, 8 mL, 12 mL and 24 mL) was charged into silicoat vials. These vials were capped with rubber stoppers, tightly sealed with aluminum caps, and then autoclaved (123°C, 15 min). Thus, the medicaments were prepared as described in Table 7 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0.

15

20

4X 46

Table 7

	Formulation					
	37	38	39	40	41	42
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	100	300	400	600	1200
Disodium hydrogen phosphate·dodecahydrate (mg)	40	80	240	320	480	960
Sodium hydroxide (mg)	10.3	20.6	61.8	82.4	123.6	247.2
Water for injection (in total) (mL)	1.0	2.0	6.0	8.0	12.0	24.0

Example 8

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid and sodium carbonate

Sodium carbonate (11.4 g) and (2R)-2-propyloctanoic acid (20.0 g) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 400 mL. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 2 mL, 6 mL, 8 mL, 12 mL and 24 mL) was charged into Type I Plus vials. These vials were capped with rubber stoppers, tightly sealed with aluminum caps, and then autoclaved (123°C, 15 min). Thus, the medicaments were prepared as described in Table 8 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0.

Table 8

	Formulation					
	43	44	45	46	47	48
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	100	300	400	600	1200
Sodium carbonate (mg)	28.5	57.0	171.0	228.0	342.0	684.0
Water for injection (in total) (mL)	1.0	2.0	6.0	8.0	12.0	24.0

44/47

Example 9

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, sodium hydrogen carbonate and sodium hydroxide

Sodium hydrogen carbonate (9 0 g), sodium hydroxide (3 9 g) and (2R)-2-propyloctanoic acid (20 0 g) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 400 mL. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 2 mL, 6 mL, 8 mL, 12 mL and 24 mL) was charged into syringes made of cyclic polyolefin. These syringes were capped and autoclaved (123°C, 15 min), and thus the medicaments were prepared as described in Table 9 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0

Table 9

	Formulation					
	49	50	51	52	53	54
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	100	300	400	600	1200
Sodium hydrogen carbonate (mg)	22.5	45.0	135.0	180.0	270.0	540.0
Sodium hydroxide (mg)	9.7	19.4	58.2	77.6	116.4	232.8
Water for injection (in total) (mL)	1.0	2.0	6.0	8.0	12.0	24.0

Example 10

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid and sodium sulfite

Sodium sulfite (24.0 g), sodium hydroxide (3.9 g) and (2R)-2-propyloctanoic acid (20.0 g) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 400 mL. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 2 mL, 6 mL, 8 mL, 12 mL and 24

44 48

mL)was charged into plastic vials (CZ vials). These vials were capped with rubber stoppers, tightly sealed with aluminum caps, and then autoclaved (123°C, 15 min) Thus, the medicaments were prepared as described in Table 10 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0

Table 10

	Formulation					
	55	56	57	58	59	60
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	100	300	400	600	1200
Sodium sulfite (mg)	60	120	360	480	720	1440
Sodium hydroxide (mg)	9.7	19.4	58.2	77.6	116.4	232.8
Water for injection (in total) (mL)	1.0	2.0	6.0	8.0	12.0	24.0

Example 11

10 Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, sodium hydrogen sulfite and sodium hydroxide

Sodium hydrogen sulfite (20.0 g), sodium hydroxide (4.12 g) and (2R)-2-propyloctanoic acid (20.0 g) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 400 mL. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 2 mL, 6 mL, 8 mL, 12 mL and 24 mL) was charged into Type I plus ampoules. These ampoules were sealed and autoclaved (123°C, 15 min), and thus the medicaments were prepared as described in Table 11 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0.

37 49

Table 11

	Formulation					
	61	62	63	64	65	66
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	100	300	400	600	1200
Sodium hydrogen sulfite (mg)	50	100	300	400	600	1200
Sodium hydroxide (mg)	10.3	20.6	61.8	82.4	123.6	247.2
Water for injection (in total) (mL)	10	20	60	80	120	240

Reference Example 1

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid and tris(hydroxymethyl) aminomethane.

Tris(hydroxymethyl)aminomethane (26.0 g) and (2R)-2-propyloctanoic acid (200 g) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 400 mL. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 2 mL, 6 mL, 8 mL, 12 mL and 24 mL) was charged into Silicoat ampoules. These ampoules were sealed and prepared as described in Table 12 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0.

Table 12

	Formulation					
	67	68	69	70	71	72
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	100	300	400	600	1200
Tris(hydroxymethyl)aminomethane (mg)	80	160	480	640	960	1920
Water for injection (in total) (mL)	10	20	60	80	120	240

Example 12

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid·sodium salt and disodium hydrogen phosphate.

Disodium hydrogen phosphate·dodecahydrate (33.4 g) and (2R)-2-propyloctanoic acid·sodium salt (22.4 g) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 400 mL. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 2 mL, 6 mL, 8 mL, 12 mL and 24 mL) was charged into plastic vials (made of polypropylene). These vials were capped with rubber stoppers, tightly sealed with aluminum caps, and then autoclaved (123°C, 15 min). Thus, the medicaments were prepared as described in Table 13 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0.

Table 13

	Formulation					
	73	74	75	76	77	78
(2R)-2-Propyloctanoic acid·sodium salt (mg)	55.9	111.8	335.4	447.2	670.8	1341.6
Disodium hydrogen phosphate·dodecahydrate (mg)	83.4	166.8	500.4	667.2	1000.8	2001.6
Water for injection (in total) (mL)	1.0	2.0	6.0	8.0	12.0	24.0

Example 13

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, disodium hydrogen phosphate and sodium hydroxide-3

Disodium hydrogen phosphate·dodecahydrate (8.0 kg), sodium hydroxide (1.03 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (5.0 kg) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 100 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter.

12/51

(Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 4 mL, 8 mL, and 20 mL) was charged with molding (blow fill sealing) into plastic ampoules (made of polypropylene). These ampoules were autoclaved (123°C, 15 min), and thus the medicaments were prepared as described in Table 14 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0.

Table 14

	Formulation			
	79	80	81	82
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	200	400	1000
Disodium hydrogen phosphate dodecahydrate (mg)	80	320	640	1600
Sodium hydroxide (mg)	10.3	41.2	82.4	206.0
Water for injection (in total) (mL)	1.0	4.0	8.0	20.0

Example 14

10 Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, disodium hydrogen phosphate and sodium hydroxide-4.

Disodium hydrogen phosphate dodecahydrate (80 kg), sodium hydroxide (10.3 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (50 kg) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 100 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 4 mL, 8 mL, and 20 mL) was charged with molding (blow fill sealing) into plastic ampoules (made of polyethylene). Thus, the medicaments were prepared as described in Table 15 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0.

27 52

Table 15

	Formulation			
	83	84	85	86
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	200	400	1000
Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (mg)	80	320	640	1600
Sodium hydroxide (mg)	10.3	41.2	82.4	206.0
Water for injection (in total) (mL)	1.0	4.0	8.0	20.0

Example 15

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, disodium hydrogen phosphate and sodium hydroxide-5

Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (80 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (50 kg) were added to water for injection, and an appropriate amount of sodium hydroxide was added thereto to adjust the pH of the mixture to 8.4 to 9.0, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 100 L

The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 4 mL, 8 mL, and 20 mL) was charged with molding (blow fill sealing) into plastic ampoules (made of polypropylene). These ampoules were autoclaved (123°C, 15 min), and thus the medicaments were prepared as described in Table 16 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless.

54 53

Table 16

	Formulation			
	87	88	89	90
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	200	400	1000
Disodium hydrogen phosphate·dodecahydrate (mg)	80	320	640	1600
Sodium hydroxide (for adjustment of pH to 8.4 to 9.0)	suitable amount	suitable amount	suitable amount	suitable amount
Water for injection (in total) (mL)	1.0	4.0	8.0	20.0

Example 16

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, disodium hydrogen phosphate and sodium hydroxide-6

Disodium hydrogen phosphate·dodecahydrate (8.0 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (50 kg) were added to water for injection, and an appropriate amount of sodium hydroxide was added thereto to adjust the pH of the mixture to 8.4 to 9.0, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 100 L

The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 4 mL, 8 mL, and 20 mL) was charged with molding (blow fill sealing) into plastic ampoules (made of polyethylene). Thus, the medicaments were prepared as described in Table 17 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless.

Table 17

	Formulation			
	91	92	93	94
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	200	400	1000
Disodium hydrogen phosphate·dodecahydrate (mg)	80	320	640	1600
Sodium hydroxide (for adjustment of pH to 8.4 to 9.0)	suitable amount	suitable amount	suitable amount	suitable amount
Water for injection (in total) (mL)	1.0	4.0	8.0	20.0

54

Example 17

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, disodium hydrogen phosphate and sodium hydroxide-7

Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (8.0 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (5.0 kg) were added to water for injection, and an appropriate amount of sodium hydroxide was added thereto to adjust the pH of the mixture to 8.4 to 9.0, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 100 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 4 mL, 8 mL, and 20 mL) was charged with molding (blow fill sealing) into plastic syringes (made of cyclic polyolefin). These syringes were autoclaved (123°C, 20 min), and thus the medicaments were prepared as described in Table 18 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless.

Table 18

	Formulation			
	95	96	97	98
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	200	400	1000
Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (mg)	80	320	640	1600
Sodium hydroxide (for adjustment of pH to 8.4 to 9.0)	suitable amount	suitable amount	suitable amount	suitable amount
Water for injection (in total) (mL)	1.0	4.0	8.0	20.0

Example 18

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, disodium hydrogen phosphate and sodium hydroxide-8

Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (8.0 kg), sodium hydroxide (1.06 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (5.0 kg) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 100 L. The

SS

mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 4 mL, 8 mL, and 20 mL) was charged with molding (blow fill sealing) into plastic ampoules (made of polyethylene). Thus, the medicaments were prepared as described in Table 19 below

5 The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0

Table 19

	Formulation			
	99	101	102	103
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	200	400	1000
Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (mg)	80	320	640	1600
Sodium hydroxide (mg)	10.6	42.4	84.8	212
Water for injection (in total) (mL)	10	4.0	8.0	20.0

10 Example 19

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, disodium hydrogen phosphate and sodium hydroxide-9

Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (8.0 kg), sodium hydroxide (1.06 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (5.0 kg) were added to water for injection, and

15 water for injection was further added thereto to give a total volume of 100 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0.22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 4 mL, 8 mL, and 20 mL) was charged with molding (blow fill sealing) into plastic ampoules (made of polypropylene). These ampoules were autoclaved (123°C, 15 min), and thus the

20 medicaments were prepared as described in Table 20 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0

56

Table 20

	Formulation			
	104	105	106	107
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	200	400	1000
Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (mg)	80	320	640	1600
Sodium hydroxide (mg)	10 6	42 4	84.8	212
Water for injection (in total) (mL)	1 0	4 0	8 0	20 0

Example 20

Preparation of a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, disodium hydrogen phosphate and sodium hydroxide-10:

Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (8.0 kg), sodium hydroxide (1 06 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (5 0 kg) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 100 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on a sterilizing filter (Durapore 0 22 µm membrane), and the resulting solution (1 mL, 4 mL, 8 mL, and 20 mL) was charged with molding (blow fill sealing) into plastic syringes (made of cyclic polyolefin). These syringes were autoclaved (123°C, 20 min), and thus the medicaments were prepared as described in Table 21 below. The dissolved state of each medicament was clear and colorless, and the pH was within the range of 8.4 to 9.0

Table 21

	Formulation			
	108	109	110	111
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	50	200	400	1000
Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (mg)	80	320	640	1600
Sodium hydroxide (mg)	10 6	42 4	84 8	212
Water for injection (in total) (mL)	1.0	4 0	8 0	20 0

26 57

Example 21

Confirmation test of micelle formation

(1) Preparation of (2R)-2-propyloctanoic acid solution

(2R)-2-Propyloctanoic acid (5.0 g) and trisodium phosphate-dodecahydrate (9.18 g) were added to water for injection, and water for injection was further added thereto to give a total volume of 100 mL. The mixture was made into a homogeneous solution and then diluted with water for injection to prepare aqueous solutions having concentrations of (2R)-2-propyloctanoic acid of 20 mg/mL, 30 mg/mL, 40 mg/mL and 50 mg/mL, respectively.

(2) Preparation of Sudan III solution

A fat-soluble dye Sudan III (about 100 mg) was added to ethanol (50 mL), and the mixture was subjected to ultrasonification and then to filtration on a 0.45 µm membrane. Thus, a Sudan III solution was prepared.

(3) Confirmation of micelle formation

Into a spitz made of glass, the Sudan III solution prepared in the above (2) (400 µL) was added, and ethanol was evaporated. Each of the (2R)-2-propyloctanoic acid solutions of various concentrations prepared in the above (1) was added thereto, and the mixture was subjected to sonication and stirring. Then, the resulting mixture was left at room temperature for 1 day and then centrifuged (3000 rpm, 15 min). The absorbance of the supernatant was measured at a wavelength of 502 nm.

As a result, it was found that the absorbance increased with the concentration at a concentration of 20 mg/mL or above, and micelle formation occurred in the vicinity of about 20 mg/mL. One example is shown in Fig. 1.

24 58

Example 22

Preparation of (2R)-2-propyloctanoic acid·sodium salt

To an ethanol (24.3 mL) solution of (2R)-2-propyloctanoic acid (4.647 g), an aqueous solution of 1 N sodium hydroxide (24.3 mL) was added at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours and concentrated to give a (2R)-2-propyloctanoic acid·sodium salt (4.93 g) having the following properties:

TLC. R_f 0.34 (n-hexane : ethyl acetate = 4 : 1),

NMR (CD₃OD) δ 2.26-2.08 (1H, m), 1.63-1.12 (14H, m), 0.95-0.82 (6H, m),

IR (KBr) 3431, 2959, 2930, 2858, 1553, 1459, 1415, 1378, 1114, 725 cm⁻¹.

The IR absorption spectrum chart obtained from measurement of the product is presented in Fig. 2.

In addition, the IR absorption spectrum data for (2R)-2-propyloctanoic acid used as the starting material were as follows. A chart thereof is presented in Fig. 3.

IR (neat) 2959, 2932, 2860, 1708, 1466, 1419, 1380, 1290, 1255, 1217, 1112, 944 cm⁻¹

Industrial Applicability

The medicament of the present invention is a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid in a high concentration, which can be formulated to an injection of (2R)-2-propyloctanoic acid by using a dissolving liquid and/or a diluting liquid at the time of use. The medicament of the present invention is an excellent injection precursor, which (1) is resistant to the fluctuation of pH, (2) is not clouded upon formulation of an injection, and (3) does not generate insoluble allotrioid. It is also applicable as a medicament.

~~60~~ 59

CLAIMS

- 1 A medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof and a basic metal ion
- 2 The medicament according to claim 1, which is a liquid
- 3 The medicament according to claim 1, which is a semi-solid.
4. The medicament according to claim 1, which comprises about 1 to about 5 equivalents of the basic metal ion based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof.
5. The medicament according to claim 2, which is a micelle water dispersion liquid.
6. The medicament according to claim 1, which comprises at least one selected from a metal salt of phosphoric acid, a metal salt of carbonic acid and a metal salt of sulfurous acid, and optionally further comprises a metal hydroxide, as a source(s) of the basic metal ion
7. The medicament according to claim 1, which comprises at least one selected from trisodium phosphate, disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, sodium sulfite, sodium hydrogen sulfite, tripotassium phosphate, dipotassium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, potassium

~~10~~ 60

sulfite and potassium hydrogen sulfite, and optionally further comprises sodium hydroxide and/or potassium hydroxide, as a source(s) of the basic metal ion.

8 The medicament according to claim 7, wherein the source of the basic metal ion is (1) trisodium phosphate, (2) disodium hydrogen phosphate and sodium hydroxide, or (3) sodium dihydrogen phosphate and sodium hydroxide

9. The medicament according to claim 2, which has a pH of about 7.0 to about 12.0.

10 The medicament according to claim 9, wherein the pH is about 8.4 to about 9.0.

11 The medicament according to claim 1, which comprises about 1 to about 5 equivalents of the basic sodium ion based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, comprises at least one selected from a sodium salt of phosphoric acid and a sodium salt of carbonic acid, and optionally further comprises sodium hydroxide, as a source(s) of the basic sodium ion, and has a pH of about 8.4 to about 9.0

12 The medicament according to claim 1, wherein the salt of (2R)-2-propyloctanoic acid is a sodium salt or a basic natural amino acid salt

13. The medicament according to claim 2, which comprises about 2.5 to about 100 mg of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof per mL

12/61

14. The medicament according to claim 1, which is filled in a plastic container, a glass container of which inner surface is coated with silicone, or a glass container of which inner surface is surface-treated with silicon dioxide

15. The medicament according to claim 1, which is obtainable by dissolving (2R)-2-propyloctanoic acid in an aqueous solution comprising about 1 to about 5 equivalents of the basic metal ion based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid.

16 A medicament having improved solubility in an infusion, which is prepared by using (2R)-2-propyloctanoic acid and about 1 to about 5 equivalents of a basic metal ion based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid.

17. The medicament according to claim 1, which is an agent for preventing and/or treating neurodegenerative diseases, nerve disorders or diseases in need of nerve regeneration

18. A process for producing a medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof and a basic metal ion, which comprises dissolving (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, one or at least two selected from a metal salt of phosphoric acid, a metal salt of carbonic acid and a metal salt of sulfurous acid, and optionally metal hydroxide in water to thereby prepare a solution comprising about 2.5 to about 100 mg/mL of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof and having a pH of about 8.4 to about 9.0; and filling the solution into a plastic container or a glass container of which inner surface is surface-treated with silicon dioxide, followed by high pressure steam sterilization.

~~62~~ 62

19 A method for using a basic metal ion, which comprises preparing about 1 to about 5 equivalents of the source of the basic metal ion based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid and water as a solvent, and mixing (2R)-2-propyloctanoic acid with water in the presence of the basic metal ion to thereby dissolve (2R)-2-propyloctanoic acid in water

20. A metal salt or a basic natural amino acid salt of (2R)-2-propyloctanoic acid

21. The salt according to claim 20, which is a monovalent alkali metal salt.

22 The salt according to claim 21, which is (2R)-2-propyloctanoic acid-sodium salt.

23. A medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, which is a liquid having a pH of about 7.0 to about 12.0

24 The medicament according to claim 23, wherein the pH is about 8.4 to about 9.0

25 The medicament according to claim 23, which is aqueous

26. The medicament according to claim 23, which further comprises a basic metal ion

27 The medicament according to claim 26, wherein the source of the basic metal ion is disodium hydrogen phosphate and sodium hydroxide.

~~63~~ 63

28. The medicament according to claim 27, which comprises, per mL, about 50 mg of (2R)-2-propyloctanoic acid, about 80 mg of disodium hydrogen phosphate dodecahydrate and sodium hydroxide; and has a pH of about 8.4 to about 9.0.

29 A container made of plastics, which is filled with 4 mL, 8 mL or 20 mL of the medicament according to claim 28.

30 The container according to claim 29, which is an ampoule made of polyethylene or polypropylene, or a syringe made of cyclic polyolefin.

31. A method for preventing and/or treating neurodegenerative diseases, nerve disorders or diseases in need of nerve regeneration, which comprises administering an effective amount of the medicament according to claim 1 to a mammal

32. Use of the medicament according to claim 1 for the manufacture of an agent for preventing and/or treating neurodegenerative diseases, nerve disorders or diseases in need of nerve regeneration

33. A medicament comprising (2R)-2-propyloctanoic acid and about 1 to about 5 equivalents of a basic sodium ion based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid, which comprises disodium hydrogen phosphate and sodium hydroxide as sources of the basic sodium ion, and has a pH of about 8.4 to about 9.0.

34. The medicament according to claim 33, which is filled in an ampoule made of polyethylene or polypropylene, or in a syringe made of cyclic polyolefin.

~~(2)~~ 64

ABSTRACT

The present invention relates to a medicament which is useful for neurodegenerative diseases, which comprises about 1 to about 5 equivalents of a basic metal ion based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, which is supplied from a metal salt of weak acid or a metal hydroxide, and optionally further comprises an additive. The medicament of the present invention is a medicament which a pH of suitable for intravenous administration, is resistant to fluctuations of the pH and is not clouded when it is dissolved in an infusion, and an injection and the like can be prepared therefrom by using any dissolving liquid and/or dilution liquid

~~86~~ 65

FIG 1

Confirmation of micelle formation

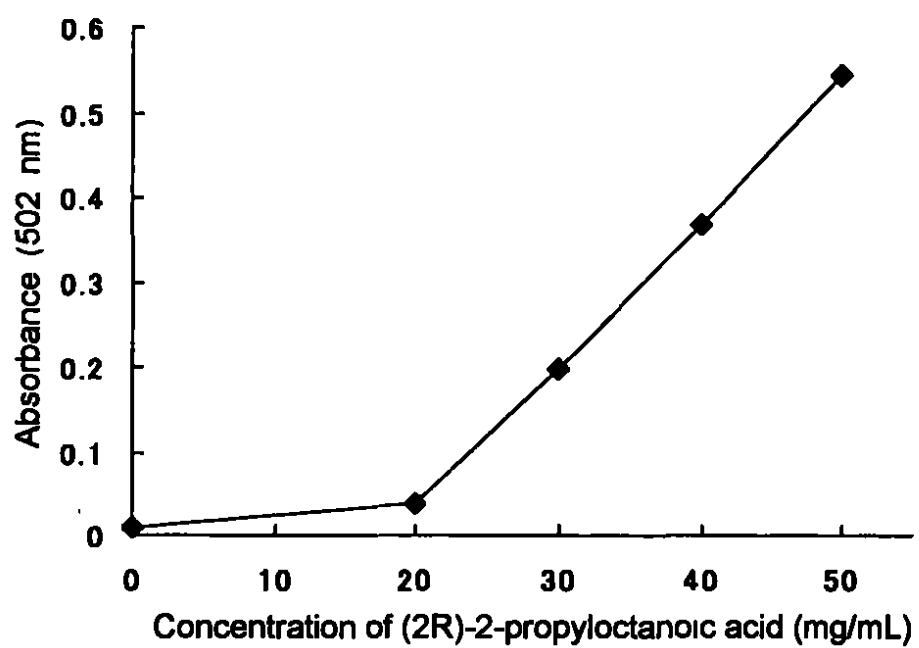
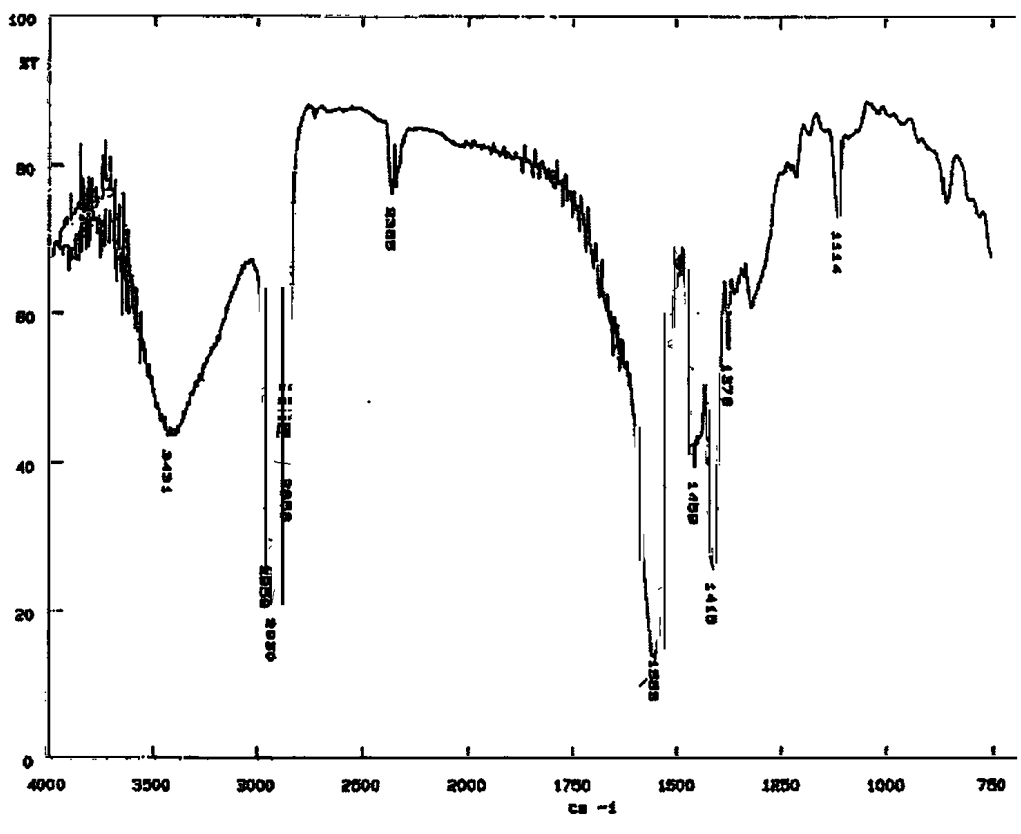


FIG 2

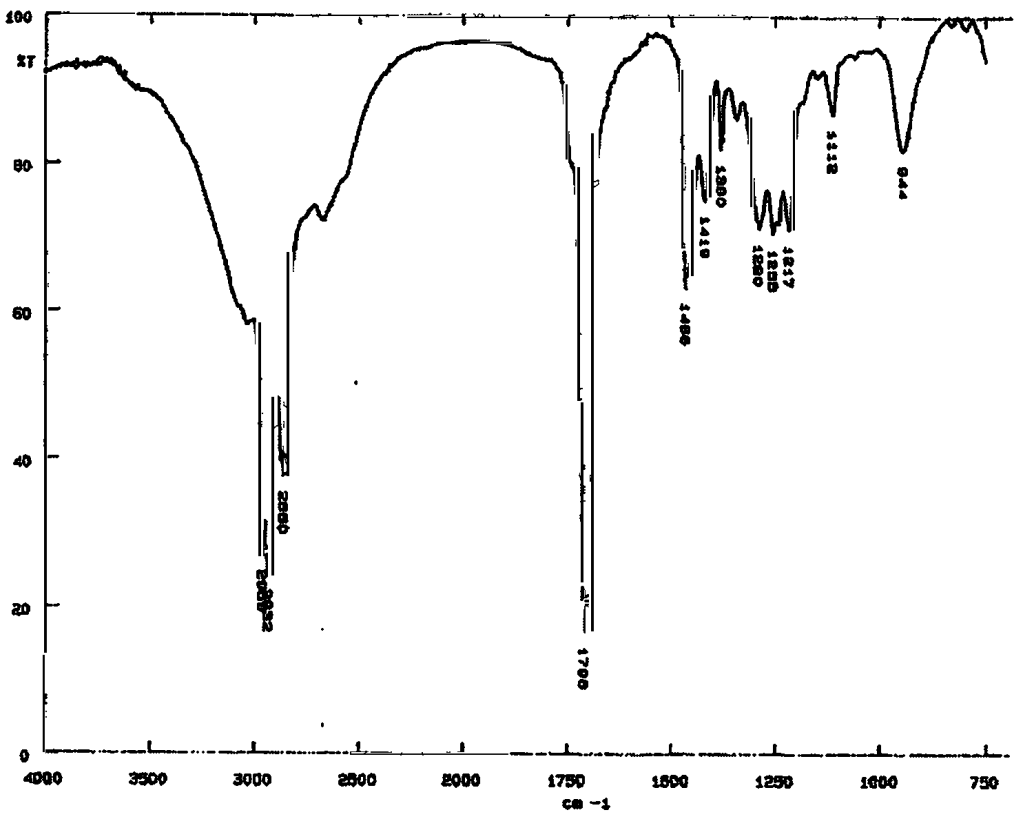
Handwritten signature



67

FIG. 3

67
07



(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) Fecha de Publicación Internacional
14 de abril de 2005 (14.04.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/032536 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/20, 9/06, 9/08, 9/10, 47/02, C07C 53/128, 51/41, A61P 25/00, 25/28
- (21) Numero de Solicitud Internacional: PCT/JP2004/014892
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 1 de octubre de 2004 (01 10 2004)
- (25) Lenguaje de entrega: Japonés
- (26) Lenguaje de Publicación: Japonés
- (30) Datos de la Prioridad: 2003-315124 23 de marzo de 2003 (23 03 2003) JP
- (71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD [JP/JP], 541-8526, Osaka (JP)
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/solicitantes (solo para US): SUDOH, Masao [JP/JP], 618-8585 Osaka (JP) TANIKAWA, Seiichi [JP/JP], 618-8585 Osaka (JP)
- (74) Agente: OHIE, Kuniyoshi, 103-0013, Tokio, (JP)
- (81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MAMD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UAM, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- Publicado: con el informe de búsqueda internacional.
- Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT

(54) Título: FARMACO QUE COMPRENDE ÁCIDO (2R)-2-PROPILOCTANOICO COMO EL INGREDIENTE ACTIVO

(57) Resumen: Una droga que contiene desde alrededor de uno a cinco equivalentes de un ión de metal básico proporcionado de una sal metálica de un ácido débil o un hidróxido metálico por equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o su sal, lo cual es útil en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, opcionalmente junto con otros aditivos. El fármaco descrito arriba es un fármaco de elevada concentración que tiene un valor de pH apropiado para la administración intravenosa, es altamente tolerante de los cambios de pH y permanece transparente después de ser diluida para preparar una infusión, posibilitando así la preparación de una inyección y demás con el uso de un solvente arbitrario y/o un fluido diluyente.

**FARMACO QUE COMPRENDE ÁCIDO (2R)-2-PROPILOCTANOICO
COMO EL INGREDIENTE ACTIVO**

Campo Técnico

5

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una concentración alta, el cual es útil como un agente para tratar enfermedades neurodegenerativas incluyendo infarto cerebral, y un procedimiento para producir el mismo.

10

Técnica anterior

Típicamente, los pacientes con apoplejía cerebral se llevan a los hospitales sólo después de que llegan a estar inconscientes, debido a infarto cerebral o hemorragia cerebral y dicho paciente con apoplejía cerebral recibe inevitablemente tratamiento mientras está inconsciente. Por lo tanto, una composición farmacéutica administrada para el tratamiento de tal enfermedad es preferiblemente una preparación adecuada para administración parenteral, tal como una inyección. Particularmente, en una expectativa de una expresión rápida del efecto, la inyección es preferiblemente una inyección para administración intravenosa. En el presente, Radicut (edaravona) y t-PA, los cuales se usan como agentes para tratar infarto cerebral, se formulan ambos como inyecciones para administración intravenosa.

Además, es bien conocido que el factor más importante para una composición farmacéutica es la estabilidad, puesto que dicho producto se somete necesariamente a una prueba de estabilidad a largo plazo que tarda varios meses en la etapa de desarrollo. Generalmente, una sustancia química es más estable en el estado sólido que en el estado líquido y como una solución en una concentración alta que en una concentración baja. Así, incluso para ciertas composición farmacéuticas que se deberían administrar a pacientes como soluciones diluidas, muchos de ellos se suministran en una forma más estable, la cual se puede administrar al paciente sólo después de someterse a la operación de solución o dilución en el momento de uso por medio de manipulación directa de una persona implicada en servicios médicos tal como un médico o enfermera. Una inyección, en particular, se puede almacenar durante largos periodos de tiempo y puede tener una

30

35



2/20

mayor cualidad estable cuando se almacena en forma de un líquido a concentración alta, tal como una inyección enriquecida o una inyección concentrada, o en forma sólida tal como una preparación liofilizada

5 Mientras tanto, como ejemplos de una inyección que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, el cual es útil como un agente para tratar o prevenir varias enfermedades del nervio cerebral incluyendo apoplejía cerebral, se han reportado las inyecciones descritas a continuación.

10 Se conoce un derivado de ácido pentanoico el cual es útil como un agente para el mejoramiento de la función cerebral para ser utilizado como una inyección, al mezclarse con por lo menos un agente diluyente acuoso inerte (agua destilada para inyección, solución salina, etc.) o al menos un agente diluyente inerte no acuoso (propilenglicol, polietilenglicol, etc.). (ver, por ejemplo, las descripciones de EP 0632008 y EP 1174131). Estas
15 publicaciones describen que una inyección puede además comprender sustancias auxiliares tales como un preservativo, un agente humectante, un emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante y una sustancia ayudante de solubilización.

20 Sin embargo, no hay literatura conocida que describa específicamente una inyección que comprenda ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, o ninguna comunicación sobre una composición farmacéutica que comprenda ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una concentración alta para la formulación de una inyección

25 Divulgación de la Invención

Los inventores de la presente solicitud han intentado preparar una composición farmacéutica que comprenda ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una concentración alta, la cual es útil para el tratamiento de
30 enfermedades neurodegenerativas incluyendo infarto cerebral, y la cual se puede formular en una inyección la cual se puede administrar convenientemente a un paciente, si es necesario, por medio de una operación de solución o dilución. Sin embargo, los inventores han encontrado que cuando se prepara una inyección que comprende la
35 sustancia, hay problemas críticos tales como que el producto no puede administrarse intravenosamente porque (1) dado que el ácido (2R)-2-propiloctanoico es un aceite, es insoluble e inmiscible en agua; y (2) dado que una sal, por ejemplo, una sal sódica, de ácido (2R)-2-propiloctanoico

21

está en forma de una cera, es difícil de manejar cuando se usa la sustancia como una sustancia fármaco para la composición farmacéutica, y además, incluso si se disuelve en agua, la sustancia tiene un pH alto y es susceptible de enturbiarse bajo ligeras fluctuaciones del pH. Los inventores han llevado a cabo estudios para resolver estos problemas y han encontrado como resultado que el ácido (2R)-2-propiloctanoico se puede disolver en agua en una concentración alta mezclándolo con un álcali fuerte tal como hidróxido sódico. Sin embargo, se encontró que una solución altamente concentrada de ácido (2R)-2-propiloctanoico tal como se preparó disolviendo igual que en la forma descrita anteriormente tiene un pH alto, y se enturbia cuando se diluye para formular una inyección apropiada para la administración a un paciente, usando un líquido acuoso diluido, por ejemplo, solución salina, dependiendo de la concentración de la dilución, o incluso cuando la solución está inicialmente en el estado disuelto, está enturbiada, como resultado de la fluctuación ligera de pH, particularmente mediante un cambio al lado de ácido, en forma similar al caso de la sal sódica anteriormente descrita. Además, la solución en una concentración alta fue difícil de almacenarse durante un largo periodo de tiempo debido a la aparición de una anomalía insoluble de la solución en almacenaje a largo plazo en recipientes convencionales de vidrio. Así, hay problemas en usar un fármaco el cual es sensible a un cambio en la concentración de fármaco o en el pH de la solución, lo que conduce a un cambio tal como enturbiado. Es decir, existe el riesgo de enturbiado en el fármaco, tras preparar una inyección la cual se puede administrar a un paciente, mediante manipulación directa de una persona implicada en los servicios médicos, para uso combinado con otros agentes, o durante la acción de la administración intravascular a un paciente. Además, un agente el cual genera una anomalía insoluble durante el almacenaje no se puede usar para una aplicación como una composición farmacéutica.

Por lo tanto, un propósito de la invención actual es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda ácido (2R)-2-propiloctanoico o a sal del mismo en una concentración alta, la cual sea resistente a fluctuaciones de pH y se pueda formular como una inyección que tenga un pH adecuado para su administración a un paciente, sin enturbiamiento, usando un líquido disolvente y/o un líquido diluyente en el momento de uso; y un procedimiento para producir lo mismo.

Además, otro propósito de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una

77 72

sal del mismo en una concentración alta, la cual no presenta los problemas de generar anomalía insoluble incluso bajo almacenamiento a largo plazo.

Los inventores continuaron estudios intensivos y eventualmente encontraron por primera vez que es posible proporcionar una composición farmacéutica que comprenda ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una concentración alta, el cual es útil como un agente terapéutico y/o profiláctico para diversas enfermedades neurodegenerativas incluyendo infarto cerebral, y libre de los problemas anteriormente descritos, mediante la adición de cierta cantidad de un ión metálico básico. Los inventores condujeron una investigación detallada basada en este hallazgo para obtener la presente invención.

Así, la presente invención se refiere a:

- (1) Una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y un ión metálico básico.
- 15 (2) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (1), el cual es un líquido.
- (3) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (1) el cual es un semi-sólido.
- (4) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (1), el cual comprende aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes del ión metálico básico tomando como referencia 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.
- 20 (5) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (2), la cual es un líquido de dispersión en agua en micelas.
- 25 (6) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (1), la cual comprende al menos uno seleccionado de una sal metálica de ácido fosfórico, una sal metálica de ácido carbónico y una sal metálica de ácido sulfuroso, y puede comprender opcionalmente adicionalmente un hidróxido metálico, como una fuente o fuentes del ión metálico básico.
- 30 (7) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (1), la cual comprende al menos uno seleccionado de fosfato trisódico, hidrógeno fosfato disódico, dihidrógeno fosfato sódico, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, sulfito de sodio, hidrógeno sulfito de sodio, trifosfato de potasio, hidrógeno fosfato de dipotasio, dihidrógeno fosfato de potasio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de potasio, sulfito de potasio e hidrógeno sulfito de potasio, y opcionalmente adicionalmente comprender hidróxido sódico y/o hidróxido potásico, como una fuente o fuentes del ión metálico básico.
- 35

2/73

- (8) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (7), en la que la fuente del ión metálico básico es (i) fosfato trisódico, (ii) hidrógeno fosfato disódico e hidróxido sódico, o (iii) dihidrógeno fosfato de sodio e hidróxido sódico.
- 5 (9) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (2), la cual tiene un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0.
- (10) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (9), donde el pH es aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0.
- (11) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (1), la cual
10 comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes del ión de sodio básico tomando como referencia 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo; comprende al menos una sal seleccionada de una sal sódica de ácido fosfórico y una sal sódica de ácido carbónico, y opcionalmente comprende adicionalmente hidróxido sódico,
15 como una fuente o fuentes del ión sódico básico; y tiene un pH de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0.
- (12) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (1), en la que la sal del ácido (2R)-2-propiloctanoico es una sal sódica o una sal de aminoácido natural básico.
- 20 (13) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (2), la cual comprende de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 100 mg de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo por ml.
- (14) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (1), la cual se carga en un recipiente de plástico, un recipiente de plástico del cual la
25 superficie interna se recubre con silicona, o un recipiente de vidrio del cual la superficie interna es una superficie tratada con dióxido de silicio.
- (15) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (1), la cual es obtenible disolviendo ácido (2R)-2-propiloctanoico en una solución acuosa que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes
30 del ión metálico básico tomando como referencia 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico.
- (16) Una composición farmacéutica que tiene una solubilidad incrementada en una infusión, la cual se prepara usando ácido (2R)-2-propiloctanoico y de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de un ión metálico
35 tomando como referencia 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico.
- (17) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (1), la cual es un agente para prevenir y/o tratar enfermedades neurodegenerativas, trastornos nerviosos o enfermedades que necesitan regeneración nerviosa.

- (18) Un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y un ión metálico básico, el cual comprende disolver ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, una o al menos dos seleccionadas de una sal metálica de ácido fosfórico, una sal metálica de ácido carbónico y una sal metálica de ácido sulfuroso, y opcionalmente hidróxido metálico en agua para de este modo preparar una solución que comprende de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 100 mg/mL de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y que tiene un pH de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0; y cargar la solución dentro de un recipiente de plástico o un recipiente de vidrio del cual la superficie interna es una superficie tratada con dióxido de silicio, seguido por esterilización mediante alta presión de vapor
- (19) Un método para utilizar un ión metálico básico, el cual comprende preparar de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de la superficie del ión metálico básico tomando como referencia 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico y agua como un solvente; y mezclar ácido (2R)-2-propiloctanoico con agua en presencia del ión metálico básico para de este modo disolver ácido (2R)-2-propiloctanoico en agua.
- (20) Una sal metálica o una sal con aminoácido natural básico de ácido (2R)-2-propiloctanoico.
- (21) La sal de acuerdo con la anterior (20), la cual es una sal monovalente de metal alcalino.
- (22) La sal de acuerdo con la anterior (21), la cual es sal sódica de ácido (2R)-2-propiloctanoico.
- (23) Un medicamento que comprende un ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, la cual es un líquido que tiene un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0.
- (24) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (23), en la que el pH es de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0.
- (25) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (23), la cual es acuosa.
- (26) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (23), la cual comprende adicionalmente un ión metálico básico.
- (27) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (26), en la que la fuente del ión metálico básico es fosfato de hidrógeno disódico e hidróxido sódico.
- (28) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (27), la cual comprende, por ml, aproximadamente 50 mg de ácido (2R)-2-propiloctanoico,

aproximadamente 80 mg de hidrógeno fosfato dodecahidrato e hidróxido sódico; y tiene un pH de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0.

(29) Un recipiente hecho de plásticos, el cual se carga con 4 ml, 8 ml o 20 ml dla composición farmacéutica de acuerdo a la anterior (28)

5 (30) El recipiente de acuerdo con la anterior (29), el cual es una ampolla hecha de polietileno o polipropileno, o una jeringuilla hecha de poliolefina cíclica.

(31) Un método para prevenir y/o tratar enfermedades neurodegenerativas, trastornos nerviosos o enfermedades que necesitan regeneración nerviosa,
10 lo cual comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (1) a un mamífero.

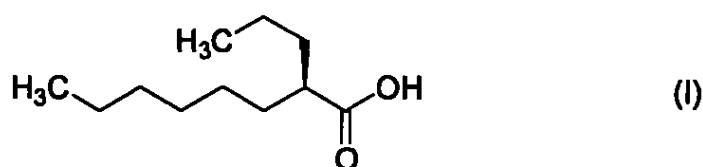
(32) Uso de la composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (1) para la elaboración de un agente para prevenir y/o tratar enfermedades neurodegenerativas, trastornos nerviosos o enfermedades que necesitan
15 regeneración nerviosa.

(33) Una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico y de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de un ión sódico básico tomando como referencia 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico, el cual comprende hidrógeno fosfato disódico e
20 hidróxido sódico como fuentes del ión sódico básico; y tiene un pH de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0.

(34) La composición farmacéutica de acuerdo con la anterior (33), la cual se carga en una ampolla hecha de polietileno o polipropileno, o en una jeringuilla hecha de poliolefina cíclica

25

El ácido (2R)-2-propiloctanoico usado en la presente invención es un compuesto representado por la fórmula (I):



30

en el que representa configuración β.

La sal del ácido (2R)-2-propiloctanoico es preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable. La sal farmacéuticamente aceptable es preferiblemente una sal no tóxica soluble en agua.

76

Ejemplos de sales adecuadas del ácido (2R)-2-propiloctanoico, incluyen, por ejemplo, sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con aminoácidos básicos naturales y similares.

5 La sal con una base inorgánica es preferiblemente, por ejemplo, una sal de metal alcalino (por ejemplo, una sal sódica, una sal de potasio, una sal de litio, *etc.*), una sal de amonio (por ejemplo, una sal de tetrametilamonio, una sal de tetrabutilamonio, *etc.*), o similares

10 La sal con una base orgánica es preferiblemente, por ejemplo, una sal con alquilamina (por ejemplo, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, *etc.*), amina heterocíclica (por ejemplo, piridina, picolina, piperidina, *etc.*), alcanolamina (por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, *etc.*), dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilenodiamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, tris(hidroximetil)metilamina, N-metil-D-glucamina o similares.

15 La sal con un aminoácido natural básico no está particularmente limitada, siempre que sea una sal con un aminoácido básico el cual se encuentre naturalmente presente y se pueda purificar, y es preferiblemente, por ejemplo, una sal con arginina, lisina, ornitina, histidina o similares. Entre estas, las más preferidas son, por ejemplo, una sal de metal alcalino o una
20 sal de aminoácido natural básico, y se prefiere particularmente una sal sódica.

En la presente invención, el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo no se limita a aquellas que son sustancias individuales sustancialmente puras, y pueden incluir impurezas (por ejemplo,
25 subproductos, solventes, materiales de inicio, *etc.* los cuales se originan a partir del procedimiento de preparación, o productos de descomposición, *etc.*) dentro del alcance aceptable de un ingrediente activo para una composición farmacéutica. Los contenidos de las impurezas aceptables en un ingrediente activo para una composición farmacéutica pueden depender
30 de las impurezas contenidas, pero los contenidos son preferiblemente, por ejemplo, aproximadamente 20 ppm o menos para metales pesados, aproximadamente 1,49% en peso o menos para el isómero-(S) el cual es un isómero óptico, aproximadamente 5 000 ppm o menos en total para disolventes residuales tales como 2-propanol o heptano, y aproximadamente
35 0,2% en peso o menos para agua, respectivamente.

El ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo se puede preparar mediante métodos conocidos por sí mismos, por ejemplo, los métodos descritos en la descripción de EP 0632008, la descripción de WO 99/58513,

la descripción de WO 00/48982, la descripción de JP 3032447 (número de registro), la descripción de JP 3084345 (número de registro) y similares, o mediante combinaciones apropiadas de tales métodos.

Por ejemplo, se puede preparar una sal de metal alcalino o una sal con aminoácido natural básico del ácido (2R)-2-propiloctanoico mezclando, en un disolvente basado en alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, etc.) o un disolvente basado en éter (por ejemplo, dioxano, etc.), ácido (2R)-2-propiloctanoico con 1 equivalente de un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.) o con 1 equivalente de un aminoácido básico natural (por ejemplo, arginina, lisina, etc.) en presencia o ausencia de agua, y haciendo reaccionar la mezcla de 0 a 40°C

El producto de reacción se puede purificar mediante medios de purificación convencional, por ejemplo, mediante destilación a presión atmosférica o reducida, cromatografía líquida de alta resolución usando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía en capa fina o cromatografía en columna, o mediante procedimientos convencionales tales como lavado y recristalización. También, si es necesario, el producto puede someterse a tratamientos tales como liofilización.

La solubilidad en agua del ácido (2R)-2-propiloctanoico se puede mejorar convirtiendo el compuesto a su sal.

La composición farmacéutica de la presente invención significa un precursor de inyección el cual se puede formular a una inyección la cual se puede administrar a un paciente, usando un líquido disolvente y/o un líquido diluyente o similar en el momento de uso.

La composición farmacéutica de la presente invención no está limitada en su forma. Es decir, la composición farmacéutica de la presente invención puede ser una composición farmacéutica líquida la cual se refiere generalmente como una inyección enriquecida o a una inyección concentrada, o una composición farmacéutica sólida tal como una composición farmacéutica liofilizada. Además, puede ser una composición farmacéutica semi-sólida en forma de gel

En el caso de una composición farmacéutica líquida, se puede formular una inyección usando directamente un líquido diluyente; y en el caso de una composición farmacéutica sólida o semisólida, una inyección se puede formular proporcionando una solución que tenga una concentración alta usando un disolvente líquido y después diluyendo la solución con un líquido diluyente. Aunque es posible usar una composición farmacéutica

sólida o semisólida directamente como una inyección, en este caso puede ser difícil proporcionar solución o dispersión homogénea.

Así, la composición farmacéutica de la presente invención es preferiblemente un líquido, y se prefiere particularmente una composición farmacéutica acuosa, es decir, una composición farmacéutica en el cual un medio es sustancialmente agua. Especialmente, se prefiere una composición farmacéutica acuosa que tiene un pH de aproximadamente 7,0 o más (por ejemplo, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0, y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0). Además, en el caso de una composición farmacéutica sólida o una composición farmacéutica semi-sólida, se prefiere una composición farmacéutica que tiene un pH de aproximadamente 7,0 o más (por ejemplo, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0, y más preferiblemente en el intervalo de 8,4 a aproximadamente 9,0) cuando se formula dentro de un líquido en una concentración alta usando un líquido disolvente.

En la solicitud de la presente invención, una inyección puede ser una composición líquida inyectable la cual directamente se puede administrar parenteralmente a un paciente, y así la inyección preparada usando la composición farmacéutica de la presente invención puede estar, por ejemplo, en forma de una inyección acuosa, una inyección no acuosa, una inyección de suspensión, una inyección de emulsión, una infusión o similares. Además, la inyección preparada se puede aplicar a tejidos intramuscularmente, intradérmicamente, subcutáneamente, intravenosamente, intraarterialmente, intraperitonealmente, intratecalmente o de formas similares.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende un ión metálico básico, además del ingrediente activo ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.

En la descripción de la presente invención, el término "ión metálico básico" significa un ión metálico suplementado con un compuesto metálico en una solución acuosa, y preferiblemente un ión metálico suplementado mediante un compuesto metálico que muestra alcalinidad en una solución acuosa. El ión metálico básico está presente como un ión metálico cuando la composición farmacéutica de la presente invención es un líquido, y como un ión metálico potencial cuando la composición farmacéutica de la presente invención es un sólido o un semisólido.

29

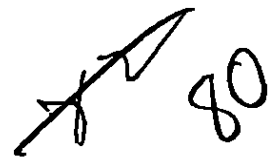
El término "ión metálico potencial", según se usa en el presente documento, significa el metal en un compuesto metálico el cual llega a ser un ión metálico cuando el compuesto metálico se lleva a un estado capaz de ionización (por ejemplo, una solución acuosa, etc.), por ejemplo, por medio de una operación tal como adición de agua.

El compuesto metálico el cual sirve como la fuente de ión metálico básico no está particularmente limitado, e incluye, por ejemplo, una sal metálica de ácido débil, hidróxido metálico y similares.

El ácido débil el cual constituye una sal metálica de ácido débil puede ser un ácido orgánico o inorgánico, o un ácido polivalente. El ácido débil incluye, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido bórico, ácido sulfuroso, ácido orgánico sulfónico, ácidos carboxílicos orgánicos C₂-6 (por ejemplo, ácidos carboxílicos orgánicos C₂-6 de mono a trivalentes, es decir, ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos alifáticos C₂-6, etc.), y otros ácidos orgánicos. La sal metálica de ácido débil de la presente invención incluye, por ejemplo, las sales formadas por aquellos ácidos débiles con metales alcalinos monovalentes (por ejemplo, sodio, potasio, litio, rubidio, cesio, francio, etc.).

Como el metal alcalino monovalente, se prefieren, por ejemplo sodio, potasio, litio y similares, con el sodio y el potasio prefiriéndose más. Se prefiere particularmente el sodio.

La sal metálica de ácido débil de acuerdo con la presente invención incluye, por ejemplo, sales metálicas de ácido fosfórico: preferiblemente hidrógeno fosfato disódico, dihidrógeno fosfato sódico, fosfato trisódico, hidrógeno fosfato de dipotasio, dihidrógeno fosfato de potasio, fosfato de tripotasio y similares; sales metálicas de ácido carbónico: preferiblemente carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de potasio y similares, sales metálicas de ácido bórico: preferiblemente borato de sodio, borato de potasio y similares; sales metálicas de ácido sulfuroso: preferiblemente sulfito de sodio, hidrógeno sulfito de sodio, sulfito de potasio, hidrógeno sulfito de potasio y similares; sales metálicas de ácido orgánico sulfónico: preferiblemente canforsulfonato de sodio, metanosulfonato de sodio, etanosulfonato de sodio, trifluorometanesulfonato de sodio, toluenosulfonato de sodio, naftalenosulfonato de sodio, 2-hidroxietanosulfonato de sodio, aminoetanosulfonato de sodio, canforsulfonato de potasio, metanosulfonato de potasio, etanosulfonato de potasio, trifluorometanosulfonato de potasio, toluenosulfonato de potasio, naftalenosulfonato de potasio, 2-



hidroxietanosulfonato de potasio, aminoetanosulfonato de potasio y similares; y sales metálicas de ácidos orgánicos carboxílicos C₂₋₆ preferiblemente acetato sódico, propionato sódico, valerato sódico, oxalato sódico, ascorbato sódico, lactato sódico, succinato sódico, citrato sódico, citrato disódico, malato sódico, tartrato sódico, maleato sódico, fumarato sódico, aminoacetato sódico, acetato de potasio, propionato de potasio, valerato de potasio, oxalato de potasio, ascorbato de potasio, lactato de potasio, succinato de potasio, citrato de potasio, citrato disódico, malato de potasio, tartrato de potasio, maleato de potasio, fumarato de potasio, aminoacetato de potasio y similares.

Además de estos, también se puede hacer uso de, por ejemplo, aspartato de sodio, glutamato de sodio, acetilriptófano de sodio, caprilato de sodio, gluconato de sodio, salicilato de sodio, dietilenotriamina pentaacetato de sodio, tioglicolato de sodio, tiocinonato de potasio, tiosulfato de sodio, deoxicolato de sodio, piro sulfito de potasio, piro sulfito de sodio, metanosulfobenzoato de sodio, benzoato de sodio, pirrolinato de sodio, aspartato de potasio, glutamato de potasio, acetilriptófano de potasio, caprilato de potasio, gluconato de potasio, salicilato de potasio, dietilenotriamina pentaacetato de potasio, tioglicolato de potasio, tiocianato de potasio, tiosulfato de potasio, deoxicolato de potasio, metanosulfobenzoato de potasio, benzoato de potasio, pirrolinato de potasio y similares

La sal metálica de ácido débil de acuerdo con la presente invención incluye preferiblemente, por ejemplo, una sal metálica de ácido fosfórico, una sal metálica de ácido carbónico, una sal metálica de ácido sulfuroso o similar. En particular, se prefieren las sales metálicas de ácido fosfórico (por ejemplo, fosfato trisódico, hidrógeno fosfato disódico, dihidrógeno fosfato disódico, fosfato tripotásico, hidrógenofosfato potásico, dihidrógeno fosfato potásico, etc.), con fosfato trisódico o hidrógeno fosfato disódico que se prefieren particularmente.

Tal sal metálica de ácido débil se puede incorporar dentro de la composición farmacéutica de la presente invención, no sólo en su forma anhidro sino también en la forma de solvato tal como hidrato (por ejemplo, en el caso de fosfato metálico, en particular fosfato de sodio, fosfato trisódico dodecahidratado, dihidrógeno fosfato sódico dihidratado, hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado, etc.).

La sal metálica del ácido débil se mezcla en el estado de solución o en el estado sólido.

Además, las sales metálicas de ácidos débiles se pueden usar en combinación de dos o más componentes, si es necesario.

Entre las sales metálicas de los ácidos débiles, se prefiere una sal metálica que tiene su valor pKa en el intervalo básico pH. En el caso de sales metálicas de ácidos débiles polivalentes, se prefiere una sal metálica que tiene al menos uno de sus valores pKa en el intervalo básico de pH.

En la descripción de la presente invención, el hidróxido metálico incluye, por ejemplo, los hidróxidos de los metales alcalinos monovalentes descritos anteriormente. Los ejemplos específicos incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de rubidio, hidróxido de cesio, hidróxido de francio y similares, y entre estos, los preferidos son, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y similares, con hidróxido sódico o hidróxido potásico prefiriéndose más. El hidróxido sódico se prefiere particularmente.

Dicho hidróxido metálico se puede mezclar en el estado de solución o en el estado sólido.

Además, el hidróxido metálico se puede usar en combinación de dos o más compuestos, si es necesario.

En la composición farmacéutica de la presente invención, la sal metálica de un ácido débil añadida como la fuente de un ión metálico básico también funciona como un agente tamponante y un agente disolvente. Es posible preparar una composición farmacéutica de la presente invención la cual es resistente a las fluctuaciones del pH, por medio de la sal metálica de ácido débil dado que se disocia en la composición farmacéutica, más específicamente en la inyección, e interacciona con hidróxido metálico o ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.

Específicamente, por ejemplo, en una composición farmacéutica acuosa que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico y fosfato trisódico, el ácido (2R)-2-propiloctanoico se convierte en sal sódica del ácido (2R)-2-propiloctanoico por medio de iones sodio donados por fosfato trisódico y se disuelve en agua. Además, el fosfato trisódico se convierte, como si liberara iones sodio en la solución acuosa, a hidrógeno fosfato disódico y adicionalmente a dihidrógeno fosfato sódico. Cuando tales sustancias coexisten en equilibrio en la composición farmacéutica acuosa, es decir, la solución acuosa, la composición farmacéutica de la presente invención alcanza una habilidad tamponante.

En otra realización, por ejemplo, en una composición farmacéutica acuosa que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico e hidrógeno fosfato

disódico igual que hidróxido de sodio, el ácido (2R)-2-propiloctanoico se convierte en sal sódica del ácido (2R)-2-propiloctanoico por medio de iones de sodio donados por hidróxido de sodio y/o hidrógeno fosfato disódico, y se disuelve en agua. El hidróxido de sodio y/o hidrógeno fosfato disódico, según intercambian iones de sodio en la solución acuosa, se sitúan en el estado en que se añade fosfato trisódico, es decir, el estado en el que el hidrógeno fosfato disódico y el dihidrógeno fosfato sódico coexisten en la solución acuosa, o en un estado que se aproxima al estado primero, y va a existir en equilibrio, y así presenta la habilidad tamponante.

Así, con relación a la composición farmacéutica de la presente invención, la sal metálica de un ácido débil interacciona con hidróxido metálico, o ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y presenta el mismo efecto que en el caso de añadir un tamponante basado en fosfato monobásico-fosfato dibásico, o un tamponante basado en carbonato-hidrógeno carbonato, tal que la composición farmacéutica de la presente invención puede alcanzar la habilidad tamponante.

En la composición farmacéutica de la presente invención, el hidróxido metálico que se añade como la fuente de un ión básico metálico también funciona como un agente disolvente o un agente ajustador de pH. Es decir, el hidróxido metálico se puede usar para ajustar el pH o para disolver ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.

Como se describe anteriormente, la composición farmacéutica de la presente invención puede ser un líquido, un sólido o un semisólido, y cuando la composición farmacéutica inventiva es una composición farmacéutica líquida, particularmente una composición farmacéutica acuosa, por ejemplo, el hidróxido metálico se puede usar para disolver ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo a una concentración alta.

Además, cuando la composición farmacéutica inventiva es una composición farmacéutica sólida o semisólida, en la preparación de un líquido en una concentración alta usando cualquier líquido disolvente (preferiblemente, agua (por ejemplo, agua para inyección, etc.), o similar), el hidróxido metálico se puede añadir para disolver ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.

La adición de hidróxido metálico sería necesaria para la composición farmacéutica de la presente invención, por ejemplo, cuando la sal metálica de ácido débil descrita anteriormente es insuficiente, o cuando el pH de la composición farmacéutica en un intervalo preferido (pH 7,0 o más, más preferiblemente pH 7,0 a 12,0, y en particular preferiblemente pH 8,4 a 9,0)

no se puede lograr sólo con las sales metálicas de ácidos débiles, o cuando el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo no se disuelve, o similares. Bajo tales circunstancias, la cantidad de la sal metálica de ácido débil se puede incrementar a un intervalo deseado, o se pueden disolver
5 ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo por adición de hidróxido metálico.

En la composición farmacéutica de la presente invención, el contenido del compuesto metálico arriba descrito (sal metálica de ácidos débiles, hidróxido metálico o similares) no está particularmente limitado, pero será
10 preferible que el contenido de ión metálico básico suministrado por el compuesto metálico esté en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, y más preferiblemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3,5 equivalentes tomando como referencia un 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del
15 mismo.

En la composición farmacéutica de la presente invención, los compuestos metálicos, es decir, las sales metálicas de ácidos débiles o hidróxidos metálicos, se pueden usar solos o en combinación según la fuente del ión metálico básico, y es preferible usar al menos una sal metálica de
20 ácido débil.

Cuando sólo se use hidróxido metálico como la fuente del ión metálico básico, por ejemplo, cuando se use aproximadamente 1 equivalente (por ejemplo, 0,95 equivalentes o similares) de hidróxido de sodio tomando como referencia 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico, es posible disolver
25 ácido (2R)-2-propiloctanoico en agua (por ejemplo, agua para inyección o similar); sin embargo, la solución resultante tiene un pH alto, y ocasionalmente no puede alcanzar la resistencia para fluctuaciones del pH, el cual es uno de los efectos de la presente invención.

Además, cuando se usa una sal de ácido (2R)-2-propiloctanoico, por ejemplo, una sal sódica de ácido (2R)-2-propiloctanoico, se puede disolver en
30 agua sin adición de hidróxido metálico.

No obstante, la solución resultante tiene un pH alto, y ocasionalmente no se puede alcanzar la resistencia a las fluctuaciones de pH, las cuales son uno de los efectos de la presente invención, como se discute anteriormente.
35 Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención es preferiblemente una composición farmacéutica que comprende al menos una sal metálica de ácido débil y opcionalmente comprende adicionalmente un hidróxido metálico.

Un ejemplo apropiado de la composición farmacéutica de la presente invención es, por ejemplo, una composición farmacéutica la cual comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de un ión metálico básico tomando como referencia 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo; comprende al menos una sal seleccionada de una sal metálica de ácido fosfórico, una sal metálica de ácido carbónico y una sal metálica de ácido sulfuroso, y opcionalmente comprende adicionalmente un hidróxido metálico, como una fuente del ión metálico básico; y tiene un pH de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0, y similares.

En el presente documento, las sales metálicas de ácido fosfórico incluyen, por ejemplo, fosfato trisódico, hidrógeno fosfato disódico, dihidrógeno fosfato sódico, o hidratos de los mismos, las sales metálicas preferidas de ácido carbónico incluyen, por ejemplo, carbonato sódico, hidrógeno carbonato sódico, o hidratos de las mismas, y las sales metálicas preferidas de ácido incluyen, por ejemplo, sulfito sódico, hidrógeno sulfito sódico, o hidratos de las mismas. Las sales metálicas de estos ácidos que comprenden potasio en lugar de sodio también se prefieren.

Además, los hidróxidos metálicos preferidos incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares. Como se describe anteriormente, estos hidróxidos metálicos se pueden usar en mezclas. Los intervalos preferidos de los contenidos de la sal metálica respectiva y del contenido del hidróxido metálico se ilustrará en lo siguiente, como se expresa en el peso tomando como referencia el número de moles de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo. Sin embargo, estos son sólo valores ejemplares para el caso de usar compuestos que comprenden sodio, y si se usan los compuestos que comprenden potasio en lugar de sodio, los valores se modificarían apropiadamente de acuerdo con el peso molecular del elemento. Los contenidos de las sales de sodio del ácido fosfórico, ácido carbónico o ácido sulfuroso tomando como referencia 1 mol de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, es decir, los contenidos de estas sales que corresponden a de 1 a 5 equivalentes son, por ejemplo, como sigue: (1) de aproximadamente 54,7 g a aproximadamente 273,2 g de fosfato trisódico; (2) de aproximadamente 71,0 g a aproximadamente 354,9 g de hidrógeno fosfato disódico; (3) de aproximadamente 120,0 g a aproximadamente 600,0 g de dihidrógeno fosfato sódico; (4) de aproximadamente 53,0 g a aproximadamente 265,0 g de carbonato sódico; (5) de aproximadamente 84,0 g a aproximadamente 420,0 g de hidrógeno carbonato sódico; (6) de

aproximadamente 53,0 g a aproximadamente 265,0 g de sulfito sódico; (7) de aproximadamente 104,0 g a aproximadamente 520,0 g de hidrógeno sulfito sódico; y similares. Estos contenidos se expresan todos como el peso de un no-solvato (por ejemplo, un anhidrato o similares).

5 En el caso de usar un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.) que comprenda uno de estos componentes, es preferible que el peso de la adición, expresado igual que el peso deducido del peso del disolvente (por ejemplo, agua, etc.), caiga dentro del intervalo del peso del no-solvato como se describe anteriormente.

10 En caso de que sea necesario añadir hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio, se puede determinar como se describe anteriormente. En la realización anteriormente descrita, por ejemplo, en el caso de usar hidrógeno fosfato disódico, dihidrógeno fosfato sódico, hidrógeno carbonato sódico, hidrógeno sulfito sódico, hidrógeno fosfato dipotásico, dihidrógeno fosfato
15 potásico, hidrógeno carbonato potásico, hidrógeno sulfito potásico o similares, es preferible añadir hidróxido sódico y/o hidróxido potásico. Sin embargo, cuando se añade el hidróxido sódico y/o el hidróxido potásico, es preferible ajustar apropiadamente la cantidad añadida de la sal metálica de ácido débil, preferiblemente de forma que la cantidad total del ión metálico
20 básico es de 1 a 5 equivalentes, mientras se es cuidadoso para no deteriorar la capacidad tamponante y para no desviarse del intervalo preferido del pH.

Por ejemplo, en el caso de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, los ejemplos preferidos del componente que comprende hidróxido sódico y/o hidróxido potásico incluyen
25 una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 1 equivalente del hidróxido sódico y/o hidróxido potásico correspondiente y de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 equivalentes de la sal metálica de ácido débil correspondiente, por ejemplo, hidrógeno fosfato disódico, dihidrógeno fosfato sódico, hidrógeno carbonato sódico, hidrógeno sulfito sódico, hidrógeno fosfato dipotásico, dihidrógeno fosfato potásico, hidrógeno
30 carbonato dipotásico, hidrógeno sulfito potásico o similares.

Además, como un procedimiento de no usar ningún ión metálico básico, también es posible, añadiendo al menos una cierta cantidad de, por ejemplo, tris(hidroximetil)aminometano en lugar de las sales metálicas
35 descritas anteriormente, proporcionar una composición farmacéutica que tiene el mismo efecto, es decir, proporcionar una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una concentración alta, la cual es resistente a la fluctuación de pH y la cual se

puede formular, sin enturbiar, para una inyección que contiene un pH adecuado para administración a un paciente usando un líquido disolvente y/o un líquido diluyente en el momento de uso. Sin embargo, si se usa tris(hidroximetil)aminometano, es preferible para usar un procedimiento de esterilización el cual no implica calentar, tal como esterilización por filtración, entre las operaciones de esterilización que se describen después para la composición farmacéutica de la presente invención.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente aditivos adecuados los cuales se usan generalmente para inyecciones. Los aditivos incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas de 70% v/v de N-hidroxietil lactamida, D-sorbitol, D-manitol, DL-metionina, ácido L-aspártico, L-alanina, L-arginina, ácido L-glutámico, L-lisina, L-glutamato de potasio, L-glutamato de sodio, L-cistina, L-cisteína, L-histidina, L-metionina, N,N-dimetilacetamida, ácido ascórbico, acetiltriptófano de sodio, ácido aminoetilsulfónico, ácido aminoacético, goma arábica, goma arábica en polvo, alfa-tioglicerina, albúmina, inositol, etanol, etil urea, etilenodiamina, edetato de sodio calcio, edetato de sodio, ácido oleico, caprilato de sodio, carmelosa de sodio, xilitol, ácido cítrico, citrato sódico, citrato disódico, glicerina, gluconato de calcio, gluconato sódico, gluconato de magnesio, creatinina, clorobutanol, etanolamida del ácido gentísico, ácido succínico, aceite de sésamo, condroitínsulfato de sodio, salicilato sódico, dietanolamina, pentaacetato de dietilentriamina, sesquiolato de sorbitán, gelatina, hidrolisato de gelatina, éster de ácido graso de sorbitán, aceite de soja, ácido tioglicólico, tioglicolato de sodio, tiocinonato de potasio, tiomalato de sodio, tiosulfato de sodio, aceite de camelia, dextrano 40, dextrano 70, desoxicolato sódico, trietanolamina, trometamol, formaldehído de sodio, sulfoxilato, amida nicotínica, paraoxibenzoato de etilo, paraoxibenzoato de butilo, paraoxibenzoato de propilo, paraoxibenzoato de metilo, hidroxipropilcelulosa, aceite de ricino, piro-sulfito potásico, piro-sulfito sódico, fenol, butilhidroxianisol, glucosa, propilenglicol, heparinato de sodio, alcohol bencílico, polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol, polioxietileno de aceite de ricino, polioxietileno de aceite de ricino hidrogenado, polioxietileno de aceite de ricino hidrogenado 50, polioxietileno de aceite de ricino hidrogenado 60, Polisorbato 80, Macrogol 400, Macrogol 4000, maltosa, meglumina, sulfobenzoato de metano sódico, monoetanolamina, monoestearato de aluminio, monolaurato de polioxietileno sorbitán (20 E.O.), aceite de cacahuate, ácido fosfórico, fosfato de dipotasio, dihidrógeno fosfato de potasio, sulfito sódico, hidrógeno sulfito sódico, ácido

87

benzoico, benzoato sódico, benzoato de bencilo, cloruro de aluminio, cloruro sódico, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, cloruro de magnesio, cloruro de cinc, solución de cloruro de cinc, cloruro de estaño(I), cloruro de hierro(II), ácido clorhídrico, cloruro de arginina, cloruro de cisteína, cloruro de lisina, fructosa, gel de aluminio seco, sulfito sódico seco, ácido clorhídrico diluido, lecitina de yema de huevo altamente purificada, óxido de calcio, óxido de cinc, ácido tartárico, bromuro de calcio, bromuro de sodio, ácido acético, acetato de amonio, acetato de sodio, acetato de cinc, hidróxido de aluminio, gelatina purificada, lecitina de soja purificada, aceite de soja purificado, sacarosa purificada, lecitina de yema de huevo purificada, hidrógeno carbonato sódico, agua para inyección, ácido de calcio azúcar, ácido láctico, lactato de etilo, una solución de lactato de sodio, lactosa, urea, glicerina concentrada, ácido acético glacial, etanol anhidro, ácido cítrico anhidro, pirrolato de sodio anhidro, ácido maleico anhidro, cloruro de estaño(I) anhidro, acetato de sodio anhidro, ácido sulfúrico, sulfato de potasio aluminio, sulfato de potasio, sulfato de magnesio y similares. Estos aditivos se mezclan generalmente en las proporciones usadas en inyecciones convencionales.

Como es bien conocido por una persona experta en la técnica, o como se describe en el documento *Iyaku hin Tenkabutsu Jiten (Pharmaceutical Additive Dictionary)* (editado por Japan Pharmaceutical Excipients Council) publicado por Yakuji Nippo Limited en el año 2000, tales aditivos se pueden clasificar de acuerdo con el uso deseado, por ejemplo, en un estabilizador, un tensioactivo, un tamponante, un agente ajustador de pH, un solubilizador, un antioxidante, un desespumante, un agente isotónico, un emulsionante, un agente de suspensión, un conservante, un agente calmante, un agente disolvente, un ayudante de solubilización o similares.

Además, estos aditivos se pueden añadir en combinación de dos o más componentes, si es necesario.

Los diversos aditivos enumerados en el presente documento también incluyen aquellos que funcionan como la fuente del ión metálico básico. Cuando se usan los aditivos que funcionan como la fuente del ión metálico básico, también es preferible que la cantidad total de los iones metálicos básicos en la composición farmacéutica se encuentre preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes

La composición farmacéutica de la presente invención también incluye todas aquellas composiciones que comprenden ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, y un ión metálico básico (preferiblemente, de

aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de un ión metálico básico tomando como referencia 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo)

El contenido de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo como el ingrediente activo no está limitado, pero la cantidad será adecuada, en el caso de una composición farmacéutica líquida, para ser de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 100 mg de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo por ml en términos de ácido (2R)-2-propiloctanoico. Especialmente, tomando en consideración el procedimiento de usar la composición farmacéutica según se formula a una inyección mediante dilución en una infusión o similar, el contenido es preferiblemente, por ejemplo, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg por ml, más preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg por ml, y en particular preferiblemente aproximadamente 50 mg por ml. Además, en el caso de una composición farmacéutica sólida o semisólida, es adecuado disolver la composición en cualquier líquido disolvente (preferiblemente, agua (por ejemplo, agua para inyección, etc.), etc.) en un recipiente tal como un vial o una ampolla, tal que 1 ml de la solución comprende la cantidad anteriormente descrita de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención es una composición farmacéutica acuosa que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una concentración alta (particularmente, aproximadamente 20 mg/ml o más), la composición farmacéutica toma la forma de un líquido de dispersión en agua en micelas.

El líquido de dispersión en agua en micelas significa que las micelas, es decir, agregados formados por ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, o agregados formados de la interacción de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo con un ión metálico básico, se dispersan homogéneamente en el medio acuoso, y sus propiedades (por ejemplo, fluidez o similares) no son significativamente diferentes de aquellas de soluciones acuosas convencionales. Teniendo la forma de un líquido de dispersión en agua en micelas, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una concentración alta manteniendo mientras la operatividad igual a aquella de las soluciones acuosas. Se puede determinar si la composición farmacéutica es o no es un líquido de dispersión en agua en micelas llevando

a cabo procedimientos convencionales que hacen uso de las propiedades de las micelas, por ejemplo, el método de teñido graso

El método de teñido graso incluye, por ejemplo, un método de mezclar una solución de una tinción soluble en grasas (por ejemplo, Sudán III, cloruro de piacianol, Rodamina 6G, etc.) con la solución sometida a prueba, seguida
5 por centrifugación después de un cierto periodo de tiempo, y midiendo la absorbancia del sobrenadante la cual es inherente a la tinción soluble en grasas usada. Si la absorbancia del sobrenadante se puede medir de acuerdo con este procedimiento de prueba, ello implica que la tinción soluble
10 en grasas está presente en micelas, es decir, se han formado micelas, y así es posible determinar que se ha formado un líquido de dispersión en agua en micelas. Por medio de una prueba tal, también es posible definir la concentración crítica o formación de micelas, es decir, una concentración crítica de micelas (CMC).

La concentración crítica de micelas no puede determinarse exactamente dado que depende de la sustancia que forma las micelas, el tipo de iones coexistentes y la concentración de los mismos, la fuerza iónica, e incluso de la temperatura. Pero, en el caso de una composición
15 farmacéutica acuosa que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de ión sodio básico tomando como referencia 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico, la concentración crítica de micelas está en el intervalo de aproximadamente 20-25 mg/ml a temperatura ambiente.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede
25 obtener disolviendo ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo conjuntamente con la fuente anteriormente descrita del ión metálico básico y, si es necesario, con los aditivos anteriormente descritos, en agua (por ejemplo, agua para inyección, etc.), y rellenar la solución en un vial o una ampolla, si es necesario, seguido por liofilización.

El proceso de solución se puede llevar a cabo en cualquier orden. Por ejemplo, el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo se puede
30 disolver en una solución mezclada con una solución acuosa de una sal metálica de ácido débil, el cual es la fuente del ión metálico básico (por ejemplo, una solución acuosa de fosfato trisódico, hidrógeno fosfato disódico, dihidrógeno fosfato sódico, carbonato sódico, hidrógeno carbonato sódico,
35 sulfito de sodio, hidrógeno sulfito de sodio, fosfato tripotásico, hidrógeno fosfato dipotásico, dihidrógeno fosfato potásico, carbonato potásico, hidrógeno carbonato potásico, sulfito potásico, hidrógeno sulfito potásico, o

similares), o una solución acuosa de hidróxido metálico (por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido sódico, hidróxido potásico o similares), o el sólido de cada componente se puede pesar, mezclar, y después disolver en agua.

5 También es posible preparar una solución transparente añadiendo primero agua al ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo para producir una solución turbia, y después añadir a ello una cantidad necesaria de una sal metálica de ácido débil y opcionalmente hidróxido metálico. Además, como se describe anteriormente, la sal metálica de ácido débil en la
10 composición farmacéutica de la presente invención se disocia en la solución, se lleva al equilibrio y muestra la habilidad tamponante

El ión de metal alcalino monovalente el cual se deriva de la sal metálica de ácido débil o hidróxido metálico puede reaccionar con ácido (2R)-2-propiloctanoico para contribuir a la solución de los mismos formando una
15 sal. Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención puede tener ocasionalmente los componentes detectados en la solución los cuales son diferentes de los componentes usados en la formulación, es decir, los materiales de inicio. Por ejemplo, una composición farmacéutica formulado disolviendo ácido (2R)-2-propiloctanoico y fosfato trisódico en
20 agua, da como resultado la formación de, por ejemplo, una sal sódica de ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrógeno fosfato disódico, dihidrógeno fosfato sódico, fosfato trisódico y/o sus iones, etc. en la solución acuosa, y en solución, conduciendo al equilibrio. Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar mezclando la composición de la
25 solución en equilibrio o los componentes los cuales pueden constituir la composición de la solución en equilibrio.

La liofilización se puede llevar a cabo mediante métodos convencionales. En general, es preferible usar un procedimiento en el cual la composición farmacéutica se hiela a una temperatura de -25°C o menor y
30 después se seca mientras que se eleva su temperatura propia hasta 25-40°C, y se mantiene mientras el grado de vacío en la cámara de secado a aproximadamente 13,3 Pa o menos.

Además, la composición farmacéutica, en particular la composición farmacéutica semi-sólida, se puede obtener cargando, después de hacer
35 uniforme si es necesario, ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, conjuntamente con la fuente del ión metálico descrito anteriormente y opcionalmente con los aditivos anteriormente descritos, dentro de un vial o una ampolla. Aunque la composición farmacéutica semi-sólida así obtenida

97 91

puede variar en el estado dependiendo de las condiciones tales como la presencia o ausencia de uniformización, la temperatura, la cantidad de la fuente del ión metálico básico añadida, *etc.*, y por ejemplo, cuando aproximadamente 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico se mezcla con aproximadamente 3 equivalentes de la fuente de iones de sodio básicos y uniformizados, la composición está en la forma de un agente gel incoloro.

La composición farmacéutica se puede preparar convencionalmente para una composición farmacéutica aséptico sometiéndola a los mismos procedimientos de esterilización que en las inyecciones usuales. Específicamente, por ejemplo, es posible proporcionar una composición farmacéutica aséptica, después de mezclar los componentes respectivos de acuerdo con los procedimientos anteriormente descritos, sometiéndolos a una operación tal como, por ejemplo, esterilización por filtración con filtro esterilizador antes de cargar en recipientes adecuados tales como, por ejemplo, ampollas o viales, o sometiéndolos a una operación tal como, por ejemplo, esterilización por irradiación o esterilización por vapor a alta presión (autoclavado) después de cargar en recipientes.

También es posible llevar a cabo procesos tales como filtración usando un filtro libre de polvo (por ejemplo, una membrana de metilcelulosa de 0,45 μm , una membrana de Nylon 66 de 0,45 μm , un polifluorovinilideno de 0,45 μm , *etc.*), antes de cargar la composición farmacéutica dentro de sus recipientes, si es necesario.

Según el tratamiento de esterilización para la composición de la presente invención, se prefiere esterilización por vapor a alta presión. La esterilización por vapor a alta presión se lleva a cabo preferiblemente, por ejemplo, a 100-125°C durante de 5 a 30 minutos.

Para los "viales", se hacen preferiblemente de un material de vidrio o de un material plástico tal como poliolefina cíclica y polipropileno, lo cual es compatible con la composición farmacéutica. Como viales preferidos, los viales hechos de materiales de vidrio incluyen, por ejemplo, USP de TIPO I, II, III o similares, y los viales hechos de materiales plásticos incluyen, por ejemplo, viales CZ viales (Daikyo Seiko Ltd) o similares. La forma y tamaño de los viales no está particularmente limitada.

La capacidad de los viales es preferiblemente 100 ml o menos, más preferiblemente 40 ml o menos, y en particular preferiblemente 20 ml o menos. Ejemplos específicos de los viales incluyen viales de 30 mm de diámetro, viales de 24,5 mm en diámetro, viales de 18 mm en diámetro, y similares.

Para las "ampollas", están hechas preferiblemente de un material de vidrio o un material plástico tal como polietileno, polipropileno o similares, lo cual es compatible con la composición farmacéutica, y se prefieren particularmente las ampollas hechas de un material plástico tal como polietileno, polipropileno o similares. Las ampollas preferidas hechas de materiales de vidrio son las anteriormente descritas USP de TIPO I, II, III o similares. La forma y tamaño de las ampollas no están particularmente limitados. Además, puede hacerse también uso de aquellas ampollas de materiales plásticos que tienen la superficie interior recubierta de vidrio, o las ampollas de vidrio que tienen la superficie interior recubierta de plástico o similares, en las cuales se combinan materiales de vidrio y materiales plásticos.

La capacidad de las ampollas es preferiblemente 30 ml o menos, más preferiblemente 20 ml o menos, y en particular preferiblemente 10 ml o menos. Ejemplos específicos de ampollas incluyen ampollas de 20 ml, ampollas de 10 ml, ampollas de 5 ml, ampollas de 3 ml, ampollas de 2 ml, ampollas de 1 ml y similares, y se prefieren, por ejemplo, ampollas de 20 ml, ampollas de 10 ml, ampollas de 5 ml o similares.

La composición farmacéutica se puede proporcionar en forma de jeringuillas precargadas, de la misma manera, mezclando los componentes respectivos, y después cargando la mezcla dentro de un recipiente adecuado tal como una jeringuilla y sometiénola al procedimiento de esterilización tal como, por ejemplo, esterilización por vapor a alta presión (autoclavado).

Para las "jeringuillas" para "jeringuillas precargadas", están hechas preferiblemente de material de vidrio o material plástico tal como poliolefina cíclica y polipropileno, el cual es compatible con la composición farmacéutica. Las jeringuillas hechas de materiales de vidrio son preferiblemente, por ejemplo, los anteriormente descritos USP TIPO I, II, III o similares. La forma y tamaño de las jeringuillas no están particularmente limitadas.

La capacidad de las jeringuillas es preferiblemente 30 ml o menos, más preferiblemente 20 ml o menos, y en particular preferiblemente 10 ml o menos. Ejemplos específicos de las jeringuillas incluyen jeringuillas de 10 ml, jeringuillas de 5 ml, jeringuillas de 3 ml, jeringuillas de 2 ml, jeringuillas de 1 ml y similares.

En el método para la preparación de la composición farmacéutica de la presente invención, cuando los contenidos en el recipiente hacen espuma fuertemente de tal forma que requieren un tiempo largo para obtener una

solución transparente, se puede intentar reducir el tiempo tomado usando viales recubiertos de silicona, ampollas o jeringuillas

Las siliconas usadas en tal recubrimiento incluyen aceites de silicona (por ejemplo, polisiloxano de dimetilo, hidrógeno polisiloxano de metilo, etc.), barniz de silicona (por ejemplo, barniz de metilsilicona, barniz de metilfenilsilicona, etc.) o similares, y un ejemplo preferido de silicona es KM-740 (elaborada por Shin-Etsu Chemical Industries,).

La composición farmacéutica de la presente invención, en particular la composición farmacéutica acuosa de pH 7,0 o más, puede generar anomalía insoluble cuando se almacena en recipientes hechos de materiales de vidrio. Por lo tanto, cuando la composición farmacéutica de la presente invención se carga en los viales descritos anteriormente hechos de materiales de vidrio, ampollas o jeringuillas, la generación de anomalía insoluble se puede suprimir recubriendo las superficies internas (superficie de vidrio) de estos recipientes con siliconas, o tratándolas con dióxido de silicio (por ejemplo, tratamiento con recubrimiento de silicona, tratamiento de deposición química de onda de vapor de plasma, etc.), o usando los recipientes que tienen sus superficies internas tratadas preliminarmente con dióxido de silicio (por ejemplo, ampollas con recubrimiento de silicona, viales con recubrimiento de silicona, etc. (elaborados por Shiotani Glass, y por Fuji Glass), ampollas Tipo 1 +, viales Tipo 1 +, etc. (elaborados por SCHOTT)). Así, es posible proporcionar una composición farmacéutica que no tiene ningún problema de generación de anomalía insoluble incluso bajo almacenamiento a largo plazo. El recubrimiento de silicona se puede llevar a cabo usando las siliconas o los agentes de recubrimiento basados en siliconas anteriormente descritos (por ejemplo, aceite de dimetilsilicona, aceite de metilfenilsilicona, aceite de hidrogenometilsilicona, etc.), en las superficies internas de tales recipientes a un grosor de cobertura de aproximadamente 100 μm o menos, y preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 nm, mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, evaporación térmica, deposición química de vapor potenciada por plasma, deposición química de vapor pulsada por plasma y similares. El tratamiento con dióxido de silicio se lleva a cabo mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, tratamiento con recubrimiento de silicona, tratamiento de deposición química de vapor de onda de plasma o similares. Además, cuando se usa un recipiente de plástico, no hay ningún problema de generación de anomalía insoluble, y es posible proporcionar una composición farmacéutica el cual no tiene ningún problema de generación de

anormalidad insoluble incluso bajo almacenamiento a largo plazo, sin ningún tratamiento.

La composición farmacéutica de la presente invención la cual se proporciona cargada en un vial o una ampolla tal se administró al cuerpo vivo, según se recibió en el caso de una composición líquida, o en el caso de una composición sólida o semisólida, disolviéndose después en un líquido disolvente en el momento de uso, quitándose del vial o la ampolla en una cierta cantidad deseada de la cantidad completa por medio de una jeringuilla de inyección, y diluyéndose después con cualquier líquido diluyente (por ejemplo, agua para inyección, solución salina, una solución de carbohidratos, diversas infusiones). Además, la composición de la presente invención la cual se proporciona según se carga en una jeringuilla precargada se administra también al cuerpo vivo, después de que una cierta cantidad deseada de la cantidad completa de la jeringuilla precargada se diluya con cualquier líquido diluyente (por ejemplo, agua para inyección, solución salina, una solución de carbohidratos, diversas infusiones).

Según se describe anteriormente, en una realización de usar la composición farmacéutica de la presente invención, se prefiere usar la composición farmacéutica de la presente invención según se diluye en un medio, tal como una infusión, la cual se puede administrar intravenosamente. El pH después de la solución no está particularmente limitado, pero cuando la composición farmacéutica de la presente invención se diluye con una infusión, por ejemplo, tal que la concentración del ingrediente activo ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, en términos de la cantidad de ácido (2R)-2-propiloctanoico, el pH es de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 10,0, más preferiblemente de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 9,0, y lo más preferible de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 9,0. En particular, cuando se usa la solución salina en forma de infusión, después de la dilución a la concentración anteriormente descrita, el pH es de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 9,0, y más preferiblemente de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 9,0.

La infusión usada en la dilución de la composición farmacéutica de la presente invención incluye preferiblemente, por ejemplo, una solución de electrolitos, una solución de carbohidratos, una solución de vitamina inyectable, una solución inyectable de aminoácidos de proteínas, y similares.

AK 95

La solución de electrolito como se usa en el presente documento es una solución que tiene electrolitos disueltos en agua para inyección e incluye, por ejemplo, soluciones que contienen uno o al menos dos de cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro cálcico, lactato sódico, dihidrógeno fosfato sódico, 5 carbonato sódico, carbonato de magnesio y similares, solución de Ringer lactato, solución de Ringer acetato, y similares.

Una solución preferida de electrolito es, por ejemplo, una que está libre de iones metálicos divalentes (por ejemplo, iones de calcio, iones de magnesio, etc.) en la infusión. Según la solución de electrolito, por ejemplo, 10 se prefiere más una solución que contiene cloruro de sodio o similar, y se prefiere particularmente por ejemplo, solución salina, es decir, una solución de 0,9% (p/v) de cloruro sódico.

La solución de carbohidratos es una solución en la cual los azúcares se disuelven en agua para inyección, e incluyen, por ejemplo, soluciones que 15 contienen uno o al menos dos de glucosa, fructosa, sorbitol, manitol, dextrano y similares. Para la solución de carbohidratos, se prefiere, por ejemplo, una solución de glucosa al 5-70% (p/v), y se prefieren en particular, por ejemplo, una solución de glucosa al 5% (p/v) y una solución de glucosa al 10% (p/v).

20 La solución inyectable de aminoácidos de proteínas es una solución en la cual los aminoácidos se disuelven en agua para inyección, e incluye, por ejemplo, soluciones que contienen uno o al menos dos de glicina, ácido aspártico, lisina y similares. La solución inyectable de vitaminas es una solución en la cual las vitaminas se disuelven en agua para inyección, e 25 incluyen, por ejemplo, soluciones que contienen una o al menos dos de vitamina B1, vitamina C y similares.

Una infusión preferida para diluir la composición farmacéutica de la presente invención es, por ejemplo, una solución de cloruro sódico al 0,9% (p/v). Ejemplos específicos incluyen infusiones comercialmente disponibles, 30 tal como infusiones de complejos de aminoácidos (por ejemplo, Aminoleban (elaborada por Otsuka), Amizet B (elaborada por Tanabe), Amizet XB (elaborada por Tanabe), Amiparen (elaborada por Otsuka), Neoamiyu (elaborada por Ajinomoto Pharma), Pleamin-P (elaborada por Fuso), Proteamin 12X (elaborada por Tanabe), Molipron-F (elaborada por Ajinomoto 35 Pharma), etc.), soluciones de azúcares/electrolitos/aminoácidos para infusiones altas en calorías (por ejemplo, PNTWIN (elaborada por Ajinomoto Pharma), Unicaliq (elaborada por Terumo-Tanabe), etc.), infusiones de electrolitos (por ejemplo, solución salina, solución de Ringer lactato (por

28 qb

ejemplo, Solita (elaborada por Shimizu), Solulact (elaborada por Terumo), Hartmann (elaborada por Koyabashi Seiyaku), Lactec (elaborada por Otsuka), etc.), soluciones de Ringer lactato reforzadas con glucosa (por ejemplo, SolulacT D (elaborada por Terumo), Hartmann D (elaborada por Kobayashi Seiyaku), Lactec D (elaborada por Otsuka), etc.), soluciones de Ringer acetato reforzadas con glucosa (por ejemplo, Veen-D (elaborada por Nikken Chemical), etc.), soluciones de Ringer lactato reforzadas con sorbitol (por ejemplo Solita S (elaborada por Shimizu), Lactec G (elaborada por Otsuka), etc.), soluciones de Ringer lactato reforzadas con maltosa (por ejemplo Solulact TMR (elaborada por Terumo), Potacol R (elaborada por Otsuka), etc.), soluciones de acetato reforzadas con maltosa (por ejemplo, Actit (elaborada por Nikken Chemical), etc.), EL3 (fluido de mantenimiento para adultos; elaborada por Ajinomoto Pharma), EL3 al 10% (fluido de mantenimiento; elaborada por Ajinomoto Pharma), EN Fluido Suplementario (1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, elaborada por Otsuka), Solita T (Nº. 1, 2, 3, 3-G, 4; elaborada por Shimizu), Physiosol (elaborada por Otsuka), Soldem (1, 2, 3, 4, 5, 6; elaborada por Terumo), etc.), azúcar/electrolito para infusiones altas en calorías (por ejemplo, Triparen (Nº. 1, 2; elaborada por Otsuka), Hicaliq (Nº.1, NC-L, Nº.2, NC-N, 3, NC-H; elaborada por Terumo), Hicaliq RF (elaborada por Terumo), etc.), soluciones de azúcares/electrolitos/aminoácidos para infusiones altas en calorías (por ejemplo, PNTWIN (Nºs -1, -2, -3; elaborada por Ajinomoto Pharma), Unicaliq (L, N; elaborada por Terumo-Tanabe), etc.) y similares.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede proporcionar también en una forma aséptica la cual se puede formular en una composición farmacéutica. Tales composiciones incluyen, por ejemplo, (1) un así llamado "kit" de preparación en el cual los componentes contenidos en la composición farmacéutica se suministran en recipientes separados, (2) una preparación en la cual los componentes contenidos en la composición farmacéutica se suministran en un compartimento diferente en el mismo recipiente, y similares. Ejemplos específicos tal como el (1) anterior incluyen una preparación, por ejemplo, en la cual el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, y la solución acuosa que contiene un ión metálico básico para dilución del ácido están contenidos en los recipientes separados (por ejemplo, viales, ampollas, etc.), y ejemplos específicos tales como el (2) anterior incluyen una preparación, por ejemplo, en la cual el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, y la solución acuosa que contiene un ión metálico básico para dilución del ácido están contenidos en compartimentos

separados en el mismo recipiente (por ejemplo, ampollas cilíndricas compartimentalizadas en dos (o más) compartimentos, etc.), y similares. Además, la composición farmacéutica de la presente invención se puede suministrar junto con un agente diluyente tal como una infusión, en múltiples (preferiblemente, dos) compartimentos en el mismo recipiente. Ejemplos de tal composición farmacéutica incluyen una preparación contenida en una bolsa de fluidos con dos compartimentos, en la cual el fluido diluyente se carga en un compartimento y la composición farmacéutica de la presente invención en otro compartimento.

10

Aplicación para las composiciones farmacéuticas:

La composición farmacéutica de la presente invención la cual contiene ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo es útil para el tratamiento y/o prevención de, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas de mamíferos (por ejemplo, ser humano, animales no humanos tales como mono, oveja, vaca, caballo, perro, gato, conejo, rata, ratón, etc.).

Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, atrofia olivopontocerebelar, apoplejía cerebral (por ejemplo, infarto cerebral, hemorragia cerebral, etc.), o trastornos neurofuncionales después del trauma neuroespinal (por ejemplo, enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple, etc.), cáncer de cerebro (astrocitoma, etc.), enfermedades cerebroespinales asociadas con infección (meningitis, pyocephalus, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia asociada al SIDA (VIH), etc.) y similares. Además, el presente medicamento es útil como un promotor de regeneración nerviosa, un inhibidor de incremento S100 β , o un mejorador de trastorno nervioso. La composición farmacéutica de la presente invención se administra dentro del cuerpo humano con el propósito de tratamiento y/o prevención de las enfermedades anteriormente descritas, convirtiéndose después a una forma apropiada para su administración a un paciente usando un líquido disolvente y/o un diluyente líquido.

La dosificación diaria de la inyección formulada que usa la composición farmacéutica de la presente invención depende de la gravedad de los síntomas; edad, sexo, o peso corporal del paciente; el ritmo del intervalo de administración; el tipo del ingrediente activo o similares, y, sin estar limitada, por ejemplo, en el caso de administrar intravenosamente la

~~107~~ 98

composición farmacéutica como un agente para tratar enfermedades neurodegenerativas que incluyen infarto cerebral, es preferible, fijar la dosis diaria de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 mg por kg de peso del paciente, cuando se usa el ácido (2R)-2-propiloctanoico como el ingrediente activo. Más preferiblemente, la dosificación es aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12 mg o similares por kg de peso del paciente por día. En particular preferiblemente, la dosis diaria es aproximadamente 4 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 8 mg o aproximadamente 10 mg por kg de peso del paciente, y la dosis diaria es en particular adecuada a aproximadamente 4 mg o aproximadamente 8 mg por kg de peso del paciente. Además, cuando se usa una sal del ácido (2R)-2-propiloctanoico como ingrediente activo, se prefieren las dosis diarias como se describen anteriormente en términos de ácido (2R)-2-propiloctanoico

Las inyecciones formuladas usando la composición farmacéutica de la presente invención se pueden combinar también con otras composiciones farmacéuticas, por ejemplo, un anticonvulsionante (por ejemplo, fenobarbital, mefobarbital, metarbital, primidona, fenitoína, etotoína, trimetadiona, etosuximida, acetilfenetrida, carbamazepina, acetazolamida, diazepam, valproato de sodio, etc.), un inhibidor de acetilcolinesterasa (por ejemplo, clorhidrato de donepezilo, TAK-147, rivastigmina, galantamina, etc.), un factor neurotrófico (por ejemplo, ABS-205, etc.), un inhibidor de aldosa reductasa, un antitrombótico (por ejemplo, t-PA, heparina, un anticoagulante oral (por ejemplo, warfarina, etc.), un fármaco de antitrombina sintética (por ejemplo, mesilato de gabexato, mesilato de nafamostat, argatroban, etc.), un fármaco antiplaquetas (por ejemplo, aspirina, dipiridamol, clorhidrato de ticlopidina, beraprost sódico, cilostazol, ozagrel sódico, etc.), un agente trombolítico (por ejemplo, uroquinasa, tisoquinasa, alteprasa, etc.), un inhibidor del Factor Xa, un inhibidor del Factor VIIa, un mejorador del flujo de sangre cerebral y el metabolismo cerebral (por ejemplo, idebenona, hopantenato de calcio, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de meclofenoxato, mesilato de dihidroergotoxina, clorhidrato de piritioxina, ácido γ -aminobutírico, clorhidrato de bifemelano, maleato de lisunda, clorhidrato de indeloxazina, nicergolina, propentofilina, etc.), un antioxidante (por ejemplo, edaravona, etc.), una preparación de glicerina (por ejemplo, glicerol, etc.), un inhibidor de la β -secretasa (por ejemplo, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dimetilamino)metiltetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-

dipropilamino)metiltetralina, 2-(N,N-dimetilamino)metil-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dietilamino)etil]tetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metilbifenil-4-il)metoxitetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(3',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, e isómeros ópticos, sales e hidratos de los mismos, OM99-2 (WO 01/00663), *etc.*), un inhibidor de agregación de proteína β -amiloide (por ejemplo, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (JP-T-11-514333), PPI-558 (JP-T-2001-500852), SKF-74652 (*Biochem. J.*, **340**(1), 283-289 (1999)), *etc.*), un activador de la función cerebral (por ejemplo, aniracetam, nicergolina, *etc.*), un agonista del receptor de la dopamina (por ejemplo, L-dopa, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol, cabergolina, amantadina, *etc.*), un inhibidor de la monoamina oxidasa (MAO) (por ejemplo, safrazina, deprenilo, selegilina, ramacemida, riluzol, *etc.*), un agente colinérgico bloqueante (por ejemplo, trihexifenidilo, biperideno, *etc.*), un inhibidor de COMT (por ejemplo, entacapone, *etc.*), un agente terapéutico para la esclerosis lateral amiotrófica (por ejemplo, riluzol, un factor neurotrófico, *etc.*), un agente terapéutico basado en estatina para la hiperlipidemia (por ejemplo, pravastatina de sodio, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, *etc.*), un agente terapéutico basado en el fibrato para la hiperlipidemia (por ejemplo, clofibrato, *etc.*), un inhibidor de apoptosis (por ejemplo, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347, *etc.*), un promotor de regeneración y diferenciación nerviosa (por ejemplo, leteprinim, xaliproden (SR-57746-A), SB-216763, *etc.*), un fármaco antiinflamatorio no esteroídico (por ejemplo, meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, indometacina, *etc.*), un fármaco esteroide (por ejemplo, dexametasona, hexestrol, acetato de cortisona, *etc.*), una hormona sexual o derivados de la misma (por ejemplo, progesterona, estradiol, benzoato de estradiol, *etc.*), o similares. Además, se puede combinar también con un regulador del receptor nicotínico, un inhibidor de γ -secretasa, una vacuna β -amiloide, una proteasa β -amiloide, un agente inhibidor de la escualeno sintetasa, un agente terapéutico para el comportamiento anormal, vagabundeo o similares asociado con el desarrollo de la demencia, un hipotensor, un agente terapéutico para la diabetes mellitus, un antidepresivo, un agente antiansiedad, un agente antirreumatoide que modifica la enfermedad, un agente anticitoquina (por ejemplo, un

100

inhibidor de TNF, un inhibidor de la MAP quinasa, etc), una hormona paratiroidea (PTH), un antagonista del receptor de calcio o similares.

Estos medicamentos en combinación son sólo ejemplares y no se limitan a estos.

5 Otra composición farmacéutica se puede administrar en cualquier combinación de dos o más. Además, los medicamentos para uso combinado incluyen aquellos que se han descubierto igual que aquellos que se descubrirán luego, basados en el mecanismo descrito anteriormente

10 Toxicidad:

La toxicidad del ácido (2R)-2-propiloctanoico o de una sal del mismo es muy baja, y se considera que es suficientemente seguro para usar como un fármaco farmacéutico. Por ejemplo, se encontró que en una
15 administración intravenosa única usando un perro, el ácido (2R)-2-propiloctanoico no dio como resultado la muerte en una dosis de 100 mg/kg en ningún caso.

Efecto de la Invención

20

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en una concentración alta, el cual es resistente a las fluctuaciones de pH, y el cual se puede formular sin enturbiar una inyección que tiene un pH adecuado
25 para su administración a un paciente, en el que la generación de anomalía insoluble no ocurre; y un proceso de producción del mismo

Breve Descripción de los Dibujos

30 La fig. 1 es una gráfica que muestra los resultados de la prueba de confirmación para formación de micelas en la composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico e iones metálicos básicos.

La fig. 2 es un gráfico de espectro de absorbancia IR de la sal sódica del ácido (2R)-2-propiloctanoico.

35 La fig. 3 es un gráfico de espectro de absorbancia IR del ácido (2R)-2-propiloctanoico.

Mejor Modo para Llevar a Cabo la Invención

En una parte subsiguiente de este documento, la presente invención se explicará por medio de ejemplos, y no se desea limitar la presente invención a éstos. Además, las modificaciones se pueden hacer en el intervalo en que no se aparten de la presente invención.

EJEMPLO 1

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico y fosfato trisódico:

Se añadieron fosfato trisódico dodecahidratado (35,4 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 400 ml. La mezcla se hace para una solución homogénea y después se filtra en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) se cargó en viales de plástico (viales CZ). Estos viales se taparon con tapones de caucho, se sellaron estrechamente con tapas de aluminio, y después se autoclavaron (123°C, 15 minutos). Así, las composiciones farmacéuticas se prepararon como se describe más adelante en la Tabla 1. El estado disuelto de cada composición fue claro e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0.

TABLA 1

25

	Formulación					
	1	2	3	4	5	6
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	100	300	400	600	1200
Fosfato trisódico dodecahidratado (mg)	88,5	177	531	708	1062	2124
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	2,0	6,0	8,0	12,0	24,0

EJEMPLO 2

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, fosfato trisódico e hidróxido sódico-1

Se añadieron fosfato trisódico dodecahidratado (18,0 g), hidróxido sódico (2,1 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 200 ml. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 3 ml, 4 ml, 6 ml, 12 ml y 24 ml) se cargó en viales de plástico (hechos de polipropileno). Estos viales se taparon con tapones de caucho, se sellaron estrechamente con tapas de aluminio, y después se autoclavaron (123°C, 15 minutos). Así, las composiciones se prepararon como se describe más adelante en la Tabla 2. El estado disuelto de cada composición fue claro e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0.

TABLA 2

20

	Formulación					
	7	8	9	10	11	12
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	100	300	400	600	1200	2400
Fosfato trisódico dodecahidratado (mg)	90	270	360	540	1080	2160
Hidróxido sódico (mg)	10,7	32,1	42,8	64,2	128,4	256,8
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	3,0	4,0	6,0	12,0	24,0

EJEMPLO 3

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, fosfato trisódico e hidróxido sódico-2:

5 Se añadieron fosfato trisódico dodecahidratado (4,725 kg), hidróxido
 sódico (0,5 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) a agua para inyección,
 y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un
 volumen total de 100 l. La mezcla se hizo hasta dar una solución
 homogénea y después se filtró sobre un filtro esterilizante (membrana
10 Durapore 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24
 ml) se cargó con moldeo (sellado y rellenado por soplado) en ampollas de
 plástico (hechas de polipropileno). Estas ampollas se autoclavaron (123°C,
 15 minutos), y así las composiciones se prepararon como se describe más
 adelante en la Tabla 3. El estado disuelto de cada composición fue claro e
15 incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0.

TABLA 3

	Formulación					
	13	14	15	16	17	18
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	100	300	400	600	1200
Fosfato trisódico dodecahidratado (mg)	47,2	94,4	283	378	566	1133
Hidróxido sódico (mg)	5,0	10,0	30,0	40,0	60,0	120,0
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	2,0	6,0	8,0	12,0	24,0

20 EJEMPLO 4

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, dihidrógeno fosfato de sodio e hidróxido sódico-1:

Se añadieron dihidrógeno fosfato sódico dihidratado (3,625 kg), hidróxido sódico (1,95 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) a agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 100 l. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) se cargó con moldeo (sellado y relleno por soplado) en ampollas de plásticos (hechas de polipropileno). Estas ampollas se autoclavaron (123°C, 15 minutos), y así las composiciones se prepararon como se describe en la Tabla 4 más adelante. El estado disuelto de cada composición fue claro e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0.

TABLA 4

	Formulación					
	19	20	21	22	23	24
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	100	300	400	600	1200
Dihidrógeno fosfato sódico dihidratado (mg)	36,3	72,6	217,8	290,4	435,6	871,2
Hidróxido sódico (mg)	19,6	39,2	117,6	156,8	235,2	470,4
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	2,0	6,0	8,0	12,0	24,0

EJEMPLO 5

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, dihidrógeno fosfato sódico e hidróxido sódico-2.

Se añadieron dihidrógeno fosfato sódico dihidratado (7,3 g), hidróxido sódico (6,0 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un

5 volumen total de 400 ml. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) se cargó en jeringuillas hechas de polipropileno. Estas jeringuillas se taparon y autoclavaron (123°C, 15 minutos), y así las composiciones se prepararon como se describe en la Tabla 5 más adelante. El estado disuelto de cada composición fue claro e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0

TABLA 5

10

	Formulación					
	25	26	27	28	29	30
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	100	300	400	600	1200
Dihidrógeno fosfato sódico dihidratado (mg)	18,2	36,4	109,2	145,6	218,4	436,8
Hidróxido sódico (mg)	15,0	30,0	90,0	120,0	180,0	360,0
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	2,0	6,0	8,0	12,0	24,0

EJEMPLO 6

15 Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrógeno fosfato disódico e hidróxido sódico-1:

20 Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (32,0 g), hidróxido sódico (4,12 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 400 ml. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) se cargó en ampollas recubiertas con silicona. Estas ampollas se sellaron y

autoclavaron (123°C, 15 minutos), y así las composiciones se prepararon como se describe en la Tabla 6 más adelante. El estado disuelto de cada composición fue claro e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0.

5

TABLA 6

	Formulación					
	31	32	33	34	35	36
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	100	300	400	600	1200
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	80	160	480	640	960	1920
Hidróxido sódico (mg)	10,3	20,6	61,8	82,4	123,6	247,2
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	2,0	6,0	8,0	12,0	24,0

EJEMPLO 7

- 10 Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrógeno fosfato disódico e hidróxido sódico-2:

15 Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (16,0 g), hidróxido sódico (4,12 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 400 ml. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) se cargó en viales de recubrimiento de silicona. Estos viales se taparon con tapones de caucho, se sellaron estrechamente con tapas de aluminio, y después se autoclavaron (123°C, 15 minutos). Así, los medicamentos se prepararon como se describe en la Tabla 7 más adelante. El estado disuelto de cada composición fue claro e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0.

TABLA 7

	Formulación					
	37	38	39	40	41	42
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	100	300	400	600	1200
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	40	80	240	320	480	960
Hidróxido sódico (mg)	10,3	20,6	61,8	82,4	123,6	247,2
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	2,0	6,0	8,0	12,0	24,0

5 EJEMPLO 8

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico y carbonato sódico

10 Se añadieron carbonato sódico (11,4 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 400 ml. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) se cargó en viales de Tipo I + Estos viales se taparon con tapones de caucho, se sellaron estrechamente con tapas de aluminio, y después se autoclavaron (123°C, 15 minutos). Así, las composiciones se prepararon como se describe en la Tabla 8 más adelante. El estado disuelto de cada composición fue transparente e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0.

15

20

TABLA 8

	Formulación					
	43	44	45	46	47	48
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	100	300	400	600	1200
Carbonato sódico (mg)	28,5	57,0	171,0	228,0	342,0	684,0
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	2,0	6,0	8,0	12,0	24,0

EJEMPLO 9

5

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrógeno carbonato sódico e hidróxido sódico:

Se añadieron hidrógeno carbonato sódico (9,0 g), hidróxido sódico (3,9 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 400 ml. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) se cargó en jeringuillas hechas de poliolefina cíclica. Estas jeringuillas se taparon y autoclavaron (123°C, 15 minutos), y así las composiciones se prepararon como se describe en la Tabla 9 más adelante. El estado disuelto de cada composición fue claro e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0

TABLA 9

	Formulación					
	49	50	51	52	53	54
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	100	300	400	600	1200
Hidrógeno carbonato sódico (mg)	22,5	45,0	135,0	180,0	270,0	540,0
Hidróxido sódico (mg)	9,7	19,4	58,2	77,6	116,4	232,8
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	2,0	6,0	8,0	12,0	24,0

EJEMPLO 10

5

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico y sulfito sódico

10 Se añadieron sulfito sódico (9,0 g), hidróxido sódico (3,9 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 400 ml. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) se cargó en viales de plástico (viales CZ). Estos viales se taparon con tapones de caucho, se sellaron con tapas de aluminio, y después se autoclavaron (123°C, 15 minutos). Así, las composiciones se prepararon como se describe en la Tabla 10 más adelante. El estado disuelto de cada composición fue claro e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0.

15

TABLA 10

	Formulación					
	55	56	57	58	59	60
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	100	300	400	600	1200
Sulfito sódico (mg)	60	120	360	480	720	1440
Hidróxido sódico (mg)	9,7	19,4	58,2	77,6	116,4	232,8
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	2,0	6,0	8,0	12,0	24,0

EJEMPLO 11

5

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrógeno sulfito de sodio e hidróxido sódico:

10 Se añadieron hidrógeno sulfito sódico (20,0 g), hidróxido sódico (4,12 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 400 ml. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) se cargó en ampollas de Tipo

15 I. Estas ampollas se sellaron y autoclavaron (123°C, 15 minutos), y así las composiciones se prepararon como se describe en la Tabla 11 más adelante El estado disuelto de cada composición fue claro e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0.

113 III

TABLA 11

	Formulación					
	61	62	63	64	65	66
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	100	300	400	600	1200
Hidrógeno sulfito sódico (mg)	50	100	300	400	600	1200
Hidróxido sódico (mg)	10,3	20,6	61,8	82,4	123,6	247,2
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	2,0	6,0	8,0	12,0	24,0

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

5

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico y tris(hidroximetil) aminometano:

10 Se añadieron tris(hidroximetil)aminometano (26,0 g) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (20,0 g) a agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 400 ml La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 (m), y la solución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) se cargó en ampollas con
15 cubrimiento de silicona. Estas ampollas se sellaron y prepararon según se describe en la Tabla 12 más adelante. El estado disuelto de cada composición fue claro e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0.

TABLA 12

	Formulación					
	67	68	69	70	71	72
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	100	300	400	600	1200
Tris(hidroximetil)aminometano (mg)	80	160	480	640	960	1920
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	2,0	6,0	8,0	12,0	24,0

EJEMPLO 12

5

Preparación de una composición farmacéutica que comprende sal sódica del ácido (2R)-2-propiloctanoico e hidrógeno fosfato disódico.

10 Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (33,4 g) y sal sódica del ácido (2R)-2-propiloctanoico (22,4 g) al agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 400 ml. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 2 ml, 6 ml, 8 ml, 12 ml y 24 ml) se
15 cargó en viales de plástico (hechos de polipropileno). Estos viales se taparon con tapones de caucho, se sellaron estrechamente con tapas de aluminio, y después se autoclavaron (123°C, 15 minutos). Así, las composiciones se prepararon según se describe en la Tabla 13 más adelante. El estado disuelto de cada composición fue claro e incoloro, y el pH estaba en el
20 intervalo de 8,4 a 9,0.

TABLA 13

	Formulación					
	73	74	75	76	77	78
Sal sódica del ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	55,9	111,8	335,4	447,2	670,8	1341,6
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	83,4	166,8	500,4	667,2	1000,8	2001,6
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	2,0	6,0	8,0	12,0	24,0

EJEMPLO 13

5

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrógeno fosfato disódico e hidróxido sódico-3:

Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (8,0 kg), hidróxido sódico (1,03 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) al agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 100 l. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 (m), y la solución resultante (1 ml, 4 ml, 8 ml, y 20 ml) se cargó con moldeo (sellado y rellenado por soplado) en ampollas de plástico (hechas de polipropileno). Estas ampollas se autoclavaron (123(C, 15 minutos), y así las composiciones se prepararon como se describe en la Tabla 14 más adelante. El estado disuelto de cada composición fue transparente e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0.

20

210 114

TABLA 14

	Formulación			
	79	80	81	82
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	200	400	1000
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	80	320	640	1600
Hidróxido sódico (mg)	10,3	41,2	82,4	206,0
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	4,0	8,0	20,0

EJEMPLO 14

5

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrógeno fosfato disódico e hidróxido sódico-4:

Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (8,0 kg),
10 hidróxido sódico (1,03 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) al agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 100 l. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 4 ml, 8 ml, y 20 ml) se cargó con
15 moldeo (sellado y rellenado por soplado) en ampollas de plástico (hechas de polipropileno). Así, las composiciones se prepararon según se describen en la Tabla 15 más adelante. El estado disuelto de cada composición fue claro e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0.

117 115

TABLA 15

	Formulación			
	83	84	85	86
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	200	400	1000
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	80	320	640	1600
Hidróxido sódico (mg)	10,3	41,2	82,4	206,0
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	4,0	8,0	20,0

EJEMPLO 15

5

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrógeno fosfato disódico e hidróxido sódico-5:

Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (8,0 kg) y
10 ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) al agua para inyección, y se añadió a
ello una cantidad apropiada de hidróxido sódico para ajustar el pH de la
mezcla a 8,4-9,0, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección
para dar un volumen total de 100 l. La mezcla se hizo hasta dar una solución
homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore
15 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 4 ml, 8 ml, y 20 ml) se cargó con
moldeo (sellado y rellenado por soplado) en ampollas de plástico (hechas de
polipropileno). Estas ampollas se autoclavaron (123°C, 15 minutos), y así las
composiciones se prepararon según se describe en la Tabla 16 más
adelante. El estado disuelto de cada composición fue transparente e
20 incoloro.

228/116

TABLA 16

	Formulación			
	87	88	89	90
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	200	400	1000
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	80	320	640	1600
Hidróxido sódico (para el ajuste de pH a 8,4-9,0)	cantidad adecuada	cantidad adecuada	cantidad adecuada	cantidad adecuada
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	4,0	8,0	20,0

EJEMPLO 16

5

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrógeno fosfato disódico e hidróxido sódico-6:

10 Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (8,0 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) al agua para inyección, y se añadió a ello una cantidad apropiada de hidróxido sódico para ajustar el pH de la mezcla a 8,4-9,0, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 100 l. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore
15 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 4 ml, 8 ml, y 20 ml) se cargó con moldeo (sellado y rellenado por soplado) en ampollas de plástico (hechas de polipropileno) Así, las composiciones se prepararon como se describe en la Tabla 17 más adelante. El estado disuelto de cada composición fue transparente e incoloro.

20

~~117~~ 117

TABLA 17

	Formulación			
	91	92	93	94
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	200	400	1000
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	80	320	640	1600
Hidróxido sódico (para el ajuste de pH a 8,4-9,0)	cantidad adecuada	cantidad adecuada	Cantidad adecuada	cantidad adecuada
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	4,0	8,0	20,0

EJEMPLO 17

5

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrógeno fosfato disódico e hidróxido sódico-7:

Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (8,0 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) al agua para inyección, y se añadió a ello una cantidad apropiada de hidróxido sódico para ajustar el pH de la mezcla a 8,4-9,0, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 100 l. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 4 ml, 8 ml, y 20 ml) se cargó con moldeo (sellado y rellenado por soplado) en ampollas de plástico (hechas de poliolefina cíclica). Estas jeringuillas se autoclavaron (123°C, 20 minutos), y así las composiciones se prepararon como se describe en la Tabla 18 más adelante El estado disuelto de cada composición fue transparente e incoloro.

20

TABLA 18

	Formulación			
	95	96	97	98
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	200	400	1000
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	80	320	640	1600
Hidróxido sódico (para el ajuste de pH a 8,4-9,0)	cantidad adecuada	cantidad adecuada	cantidad adecuada	cantidad adecuada
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	4,0	8,0	20,0

EJEMPLO 18

5

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrógeno fosfato disódico e hidróxido sódico-8:

10 Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (8,0 kg), hidróxido sódico (1,06 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) al agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 100 l. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 4 ml, 8 ml, y 20 ml) se cargó con
15 moldeo (sellado y rellenado por soplado) en ampollas de plástico (hechas de polietileno). Así, las composiciones se prepararon como se describe en la Tabla 19 más adelante. El estado disuelto de cada composición fue transparente e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0.

TABLA 19

	Formulación			
	99	101	102	103
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	200	400	1000
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	80	320	640	1600
Hidróxido sódico (mg)	10,6	42,4	84,8	212
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	4,0	8,0	20,0

EJEMPLO 19

5

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrógeno fosfato disódico e hidróxido sódico-9:

Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (8,0 kg), hidróxido sódico (1,06 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) al agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 100 l. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 4 ml, 8 ml, y 20 ml) se cargó con moldeo (sellado y rellenado por soplado) en ampollas de plástico (hechas de polipropileno). Estas ampollas se autoclavaron (123°C, 15 minutos), y así las composiciones se prepararon como se describe en la Tabla 20 más adelante. El estado disuelto de cada composición fue transparente e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0.

20

~~122~~ 120

TABLA 20

	Formulación			
	104	105	106	107
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	200	400	1000
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	80	320	640	1600
Hidróxido sódico (mg)	10,6	42,4	84,8	212
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	4,0	8,0	20,0

5 EJEMPLO 20

Preparación de una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, hidrógeno fosfato disódico e hidróxido sódico-10:

10 Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (8,0 kg), hidróxido sódico (1,06 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 kg) al agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 100 l. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana Durapore
15 0,22 µm), y la solución resultante (1 ml, 4 ml, 8 ml, y 20 ml) se cargó con moldeo (sellado y rellenado por soplado) en jeringuillas de plástico (hechas de poliolefina cíclica). Estas jeringuillas se autoclavaron (123°C, 20 minutos), y así las composiciones se prepararon como se describe en la tabla 21 a continuación. El estado disuelto de cada composición fue claro e incoloro, y
20 el pH estaba en el intervalo de 8,4 a 9,0.

127/121

TABLA 21

	Formulación			
	108	109	110	111
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	50	200	400	1000
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	80	320	640	1600
Hidróxido sódico (mg)	10,6	42,4	84,8	212
Agua para inyección (en total) (ml)	1,0	4,0	8,0	20,0

EJEMPLO 21

5

Prueba de confirmación de formación de micelas.

(1) Preparación de solución del ácido (2R)-2-propiloctanoico

Se añadieron ácido (2R)-2-propiloctanoico (5,0 g) y fosfato trisódico dodecahidratado (9,18 g) al agua para inyección, y se añadió a ello adicionalmente más agua para inyección para dar un volumen total de 100 l. La mezcla se hizo en una solución homogénea y después se diluyó con agua para inyección para preparar soluciones acuosas que tienen concentraciones de ácido (2R)-2-propiloctanoico de 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml y 50 mg/ml, respectivamente.

(2) Preparación de solución Sudán III

Se añadió un tinte Sudán III soluble en grasas (aproximadamente 100 mg) a etanol (50 ml), y la mezcla se sometió a ultrasonificación y después a filtración en una membrana de 0,45 µm. Así, se prepara una solución Sudán III.

(3) Confirmación de formación de micelas

Dentro de una punta hecha de vidrio, se añadió la solución Sudán III preparada en el (2) anterior (400 µl), y el etanol se evaporó. Cada una de las soluciones del ácido (2R)-2-propiloctanoico de diversas concentraciones preparadas en el (1) anterior se añadió a ello, y la mezcla se sometió a sonicación y agitación. Después, la mezcla resultante se dejó a temperatura

124/122

ambiente durante 1 día y después se centrifugó (3000 rpm, 15 minutos). La absorbancia del sobrenadante se midió a una longitud de onda de 502 nm

Como un resultado, se encontró que la absorbancia se incrementó con la concentración a una concentración de 20 mg/ml o anterior, y la formación de micelas ocurrió en la proximidad de aproximadamente 20 mg/ml. Un ejemplo se muestra en la fig. 1

EJEMPLO 22

10 Preparación de sal sódica de ácido (2R)-2-propiloctanoico:

A una solución en etanol (24,3 ml) de ácido (2R)-2-propiloctanoico (4,647 g), se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (24,3 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró para dar una sal sódica de ácido (2R)-2-propiloctanoico (4,93 g) que tiene las siguientes propiedades:

TLC: Rf. 0,34 (n-hexano : acetato de etilo = 4 : 1),

RMN (CD₃OD): δ 2,26-2,08 (1H, m), 1,63-1,12 (14H, m), 0,95-0,82 (6H, m);

IR (KBr): 3431, 2959, 2930, 2858, 1553, 1459, 1415, 1378, 1114, 725 cm⁻¹.

20 El gráfico del espectro de absorción de IR obtenido de la medida del producto se presenta en la fig. 2.

Además, los datos del espectro de absorción de IR para el ácido (2R)-2-propiloctanoico usado como el material de partida fueron como sigue. Un gráfico del mismo se presenta en la figura 3.

25 IR (puro): 2959, 2932, 2860, 1708, 1466, 1419, 1380, 1290, 1255, 1217, 1112, 944 cm⁻¹.

Aplicabilidad Industrial

30 El medicamento de la presente invención es un medicamento que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico en una concentración alta, el cual se puede formular a una inyección de ácido (2R)-2-propiloctanoico usando un líquido disolvente y/o un líquido diluyente en el momento de uso. El medicamento de la presente invención es un excelente precursor de inyección, el cual: (1) es resistente a la fluctuación de pH, (2) no se enturbia en la formulación de una inyección, y (3) no genera anomalía insoluble. También es aplicable como una composición farmacéutica.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-
5 propiloctanoico o una sal del mismo y un ión metálico básico.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la
cual es un líquido.

10 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la
cual es un semisólido.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la
cual comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes
15 del ión metálico básico tomando como referencia 1 equivalente de ácido
(2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, la
cual es un líquido de dispersión en agua en micelas.
20

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la
cual comprende por lo menos una sal seleccionada de una sal metálica de
ácido fosfórico, una sal metálica de ácido carbónico y una sal metálica de
ácido sulfuroso, y opcionalmente comprende adicionalmente un hidróxido
25 metálico, como una fuente o fuentes del ión metálico básico.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la
cual comprende al menos un ingrediente seleccionado de fosfato trisódico,
hidrógeno fosfato disódico, dihidrógeno fosfato sódico, carbonato sódico,
30 hidrógeno carbonato sódico, sulfito sódico, hidrógeno sulfito sódico, fosfato
tripotásico, hidrógeno fosfato dipotásico, dihidrógeno fosfato potásico,
carbonato potásico, hidrógeno carbonato potásico, sulfito potásico e
hidrógeno sulfito potásico, y opcionalmente comprende adicionalmente
hidróxido sódico y/o hidróxido potásico, como una fuente o fuentes del ión
35 metálico básico.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en
la que la fuente del ión metálico básico es (1) fosfato trisódico, (2) hidrógeno

~~726~~ 124

fosfato disódico e hidróxido sódico, o (3) dihidrógeno fosfato sódico e hidróxido sódico.

5 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, la cual tiene un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el pH es de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0.

10 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes del ión de sodio básico tomando como referencia 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, comprende al menos una sal seleccionada de una sal sódica de ácido fosfórico y una sal sódica de
15 ácido carbónico, y opcionalmente comprende adicionalmente hidróxido sódico, como una fuente o fuentes del ión de sodio básico; y tiene un pH de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0.

20 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal de ácido (2R)-2-propiloctanoico es una sal sódica o una sal de un aminoácido natural básico.

25 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, la cual comprende de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 100 mg de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo por ml.

30 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual se carga en un recipiente de plástico, un recipiente de vidrio del cual la superficie interna está recubierta con silicona, o un recipiente de vidrio del cual la superficie interna es superficie tratada con dióxido de silicio.

35 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual se prepara disolviendo ácido (2R)-2-propiloctanoico en una solución acuosa que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes del ión metálico básico tomando como referencia 1 equivalente del ácido (2R)-2-propiloctanoico.

16. Una composición farmacéutica que tiene mejorada solubilidad en una infusión, la cual se prepara usando ácido (2R)-2-propiloctanoico y de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de un ión metálico básico tomando como referencia 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico.

17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es un agente para prevenir y/o tratar enfermedades neurodegenerativas, trastornos nerviosos o enfermedades que necesitan regeneración nerviosa.

18. Un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y un ión metálico básico, el cual comprende disolver ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, una o por lo menos dos seleccionadas de una sal metálica de ácido fosfórico, una sal metálica de ácido carbónico y una sal metálica de ácido sulfuroso, y opcionalmente hidróxido metálico en agua para de este modo preparar una solución que comprende de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 100 mg/ml de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y que tiene un pH de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0, y cargar la solución en un recipiente de plástico o un recipiente de vidrio de los cuales la superficie interna es superficie tratada con dióxido de silicio, seguido por esterilización a alta presión de vapor.

19. Un método para usar un ión metálico básico, el cual comprende preparar de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de la superficie del ión metálico básico tomando como referencia 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico y agua como disolvente; y mezclar ácido (2R)-2-propiloctanoico con agua en la presencia del ión metálico básico para de este modo disolver ácido (2R)-2-propiloctanoico en agua.

20. Una sal metálica o una sal de aminoácido natural básico de ácido (2R)-2-propiloctanoico.

21. La sal de acuerdo con la reivindicación 20, la cual es una sal metálica monovalente alcalina.

~~124~~ 126

22. La sal de acuerdo con la reivindicación 21, la cual es sal sódica de ácido (2R)-2-propiloctanoico

23. Una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, la cual es un líquido que tiene un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en la que el pH es de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0

25. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, la cual es acuosa.

26. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, la cual comprende adicionalmente un ión metálico básico.

27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la que la fuente del ión metálico básico es hidrógeno fosfato disódico e hidróxido sódico.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, la cual comprende, por ml, aproximadamente 50 mg de ácido (2R)-2-propiloctanoico, aproximadamente 80 mg de hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado e hidróxido sódico; y la cual tiene un pH de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0.

29. Un recipiente hecho de plásticos, el cual se rellena con 4 ml, 8 ml o 20 ml de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28.

30. El recipiente de acuerdo con la reivindicación 29, el cual es una ampolla hecha de polietileno o polipropileno, o una jeringuilla hecha de poliolefina cíclica.

31. Un método para prevenir y/o tratar enfermedades neurodegenerativas, trastornos nerviosos o enfermedades en necesidad de regeneración nerviosa, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 a un mamífero.

224 127

32. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para la elaboración de un agente para prevenir y/o tratar enfermedades neurodegenerativas, trastornos nerviosos o enfermedades en
5 necesidad de regeneración nerviosa

33. Una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico y de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de un ión sódico básico tomando como referencia 1 equivalente de ácido
10 (2R)-2-propiloctanoico, la cual comprende hidrógeno fosfato disódico e hidróxido sódico como fuentes del ión sodio básico; y tiene un pH de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 9,0.

34. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33,
15 la cual se carga en una ampolla hecha de polietileno o polipropileno, o en una jeringuilla hecha de poliolefina cíclica.

~~128~~ 128

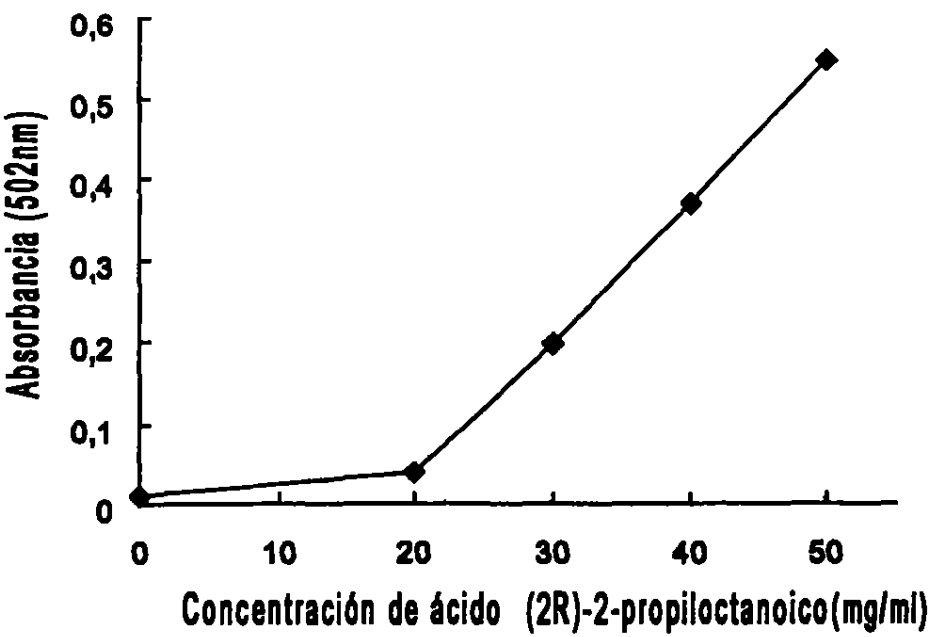
RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica la cual es útil para enfermedades neurodegenerativas, la cual comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de un ión metálico básico tomando como referencia 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, el cual se suministra a partir de una sal metálica de ácido débil o un hidróxido metálico, y opcionalmente comprende adicionalmente un aditivo. La composición farmacéutica de la presente invención tiene un pH el cual es adecuado para administración intravenosa, es resistente a fluctuaciones del pH y no se enturbia cuando se disuelve en una infusión, y una inyección y similar se puede preparar a partir de ahí usando cualquier líquido disolvente y/o líquido de dilución.

~~231~~ 129

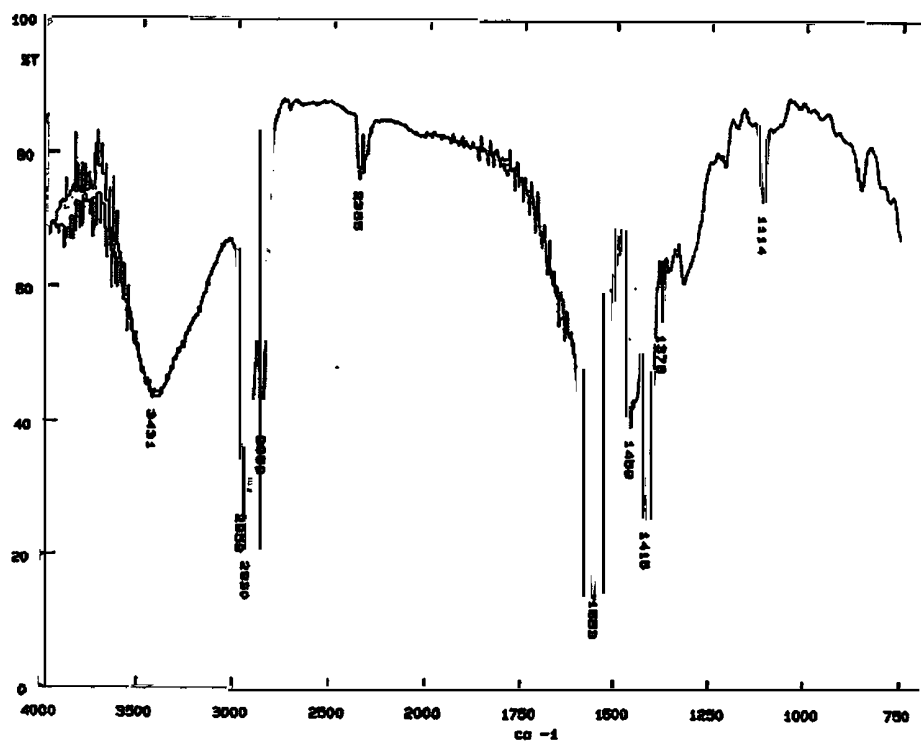
FIG. 1

Confirmación de formación de micelas



130

FIG. 2



2/3

~~130~~
130

131

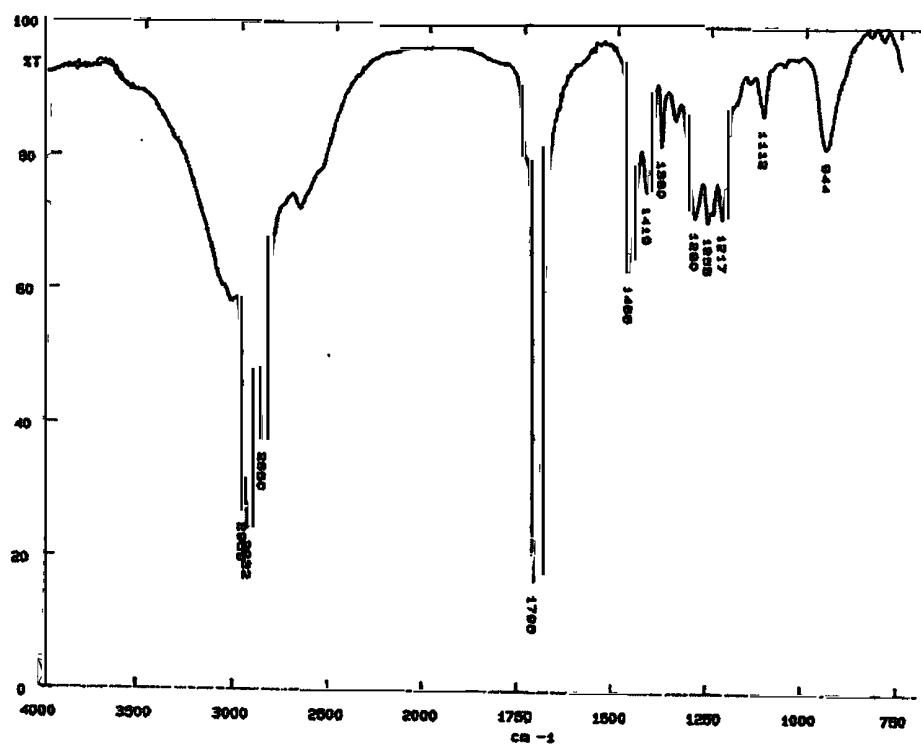


FIG. 3

3/3

~~131~~ 131

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014892

134 132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl¹ A61K31/20, 9/06, 9/08, 9/10, 47/02, C07C53/128, 51/41,
A61P25/00, 25/28, 213/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl¹ A61K31/20, 9/06, 9/08, 9/10, 47/02, C07C53/128, 51/41,
A61P25/00, 25/28, 213/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 03/007992 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 January, 2003 (30.01.03), Particularly, example 1; page 7, lines 5 to 13; page 10, lines 1 to 3 & EP 1415668 A1 & US 2004/0176347 A1	20-22 1-19, 23-30, 32-34
X	JP 8-291106 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 November, 1996 (05.11.96), Particularly, column 2, lines 17 to 30; column 10 (Family: none)	20-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 November, 2004 (02.11.04)

Date of mailing of the international search report
22 November, 2004 (22.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014892

133

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2002-97158 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 April, 2002 (02.04.02), Particularly, Par. Nos. [0009], [0014] to [0017] & EP 1174131 A1 & US 2002/0032185 A1	20-22 1-19, 23-30, 32-34
X	WO 00/48982 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 August, 2000 (24.08.00), Particularly, example 1 & EP 1153910 A1 & US 6608221 B1	20-22
Y	JP 8-53351 A (Sagami Chemical Research Center), 27 February, 1996 (27.02.96), Particularly, Par. No. [0016] (Family: none)	1-19, 23-30, 32-34
Y	JP 7-82146 A (Sagami Chemical Research Center), 28 March, 1995 (28.03.95), Particularly, Par. No. [0009] (Family: none)	1-19, 23-30, 32-34
Y	Edited by Sadasuke OKANO "Shin· Yakuzaigaku Soron", revised 3rd edition, pages 322 to 331, published on 10 April, 1987 (10.04.87), NANZANDO Co., Ltd.	1-19, 23-30, 32-34
A	JP 8-295648 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 November, 1996 (12.11.96), Full text (Family: none)	1-30, 32-34
A	JP 7-285911 A (New Japan Chemical Co., Ltd.), - 31 October, 1995 (31.10.95), Full text (Family: none)	1-30, 32-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/014892

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 31
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 31 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

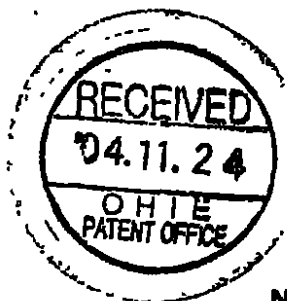
Although the inventions as set forth in claims 1 to 30 and 32 to 34 are common to each other in being (2R)-2-propyloctaonic acid salts, these salts had been publicly known before the application of the present case, as described in, for example, WO 00/48982 A1, WO 03/007992 A1 and JP 2002-97158 A. Therefore, the inventions as set forth in the above claims have no special technical feature exceeding prior art in common and, therefore, cannot be considered as being so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

PATENT COOPERATION TREATY



PCT

**NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT**

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

OHIE, Kunihisa
Ohie Patent Office
Selva-Ningyocho 6F
14-6, Nihonbashi-Ningyocho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-0013
Japan

Date of mailing (day/month/year) 16 November 2004 (16.11 2004)	
Applicant's or agent's file reference ONF-5191PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP2004/014892	International filing date (day/month/year) 01 October 2004 (01.10.2004)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 03 October 2003 (03.10.2003)
Applicant ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
03 Octo 2003 (03.10.2003)	2003-345124	JP	21 Octo 2004 (21.10.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No (41-22) 338 70.10	Authorized officer Virendra SINGH GAUTAM Telephone No. (41-22) 338 8038
---	---

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

国際出願番号	受理官庁記入欄
国際出願日	
(受付印)	PCT 01.10.04 受理印
出願人又は代理人の登録番号 (必ず記入する。最大12桁)	ONE-3191PCT

第I欄 発明の名称
(2R)-2-プロピルオクタン酸を有効成分とする薬剤

第II欄 出願人	☐ この欄に記載した者は、発明者でもある。
氏名 (名称) 及びあて名 (姓・名の順に記載。法人は全訳の地名を含む名称を記載。あて名は郵便番号及び国名も記載)	小野薬品工業株式会社 ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. 〒541-8526 日本国大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, OSAKA 541-8526 JAPAN
電話番号:	
ファクシミリ番号	
加入電話番号	
出願人登録番号	

国籍 (国名)	日本国 JAPAN	住所 (国名)	日本国 JAPAN
この欄に記載した者は、次の規定欄についての出願人である ☐ すべての規定欄 ☐ 米国の除外すべての規定欄 ☒ 米国のみ ☐ 米国のみに記載した規定欄			

第III欄 その他の出願人又は発明者	
氏名 (名称) 及びあて名 (姓・名の順に記載。法人は全訳の地名を含む名称を記載。あて名は郵便番号及び国名も記載)	この欄に記載した者は次に記載する。 ☐ 出願人のみである。 ☒ 出願人及び発明者である。 ☐ 発明者のみである。 (ここに1桁を付したときは、以下に記入しなさいこと)
須藤 真生 SUDOH Masao 〒618-8585 日本国大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, OSAKA 618-8585 JAPAN	出願人登録番号

国籍 (国名)	日本国 JAPAN	住所 (国名)	日本国 JAPAN
この欄に記載した者は、次の規定欄についての出願人である ☐ すべての規定欄 ☐ 米国の除外すべての規定欄 ☒ 米国のみ ☐ 米国のみに記載した規定欄			
☒ その他の出願人又は発明者が複数に記載されている。			

第IV欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名	
次に記載された者は、国際事務局に対して出願人のために行動する ☒ 代理人 ☐ 共通の代表者	
氏名 (名称) 及びあて名 (姓・名の順に記載。法人は全訳の地名を含む名称を記載。あて名は郵便番号及び国名も記載)	電話番号 03-3669-7714 ファクシミリ番号 03-3669-5408 加入電話番号 代理人登録番号 100081086
8108 弁理士 大家 邦久 OHIE Kunihisa 〒103-0013 日本国東京都中央区日本橋人形町2丁目14番6号 セルパ人形町6階 大家特許事務所 OHIE Patent Office, Selva-Ningyocho 6F, 14-6, Nihonbashi-Ningyocho 2-chome, Chuo-ku, TOKYO 103-0013 JAPAN	
☐ 通知のためである 代理人又は共通の代表者が指定されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、1桁を付す。	

第III欄 発明者 その他の出願人又は発明者	
この欄を使用しないときは、この欄を空欄に含めないこと。	
氏名 (名称) 及びあて名 (姓・名の順に記載。法人は全訳の地名を含む名称を記載。あて名は郵便番号及び国名も記載)	この欄に記載した者は次に記載する。 ☐ 出願人のみである。 ☒ 出願人及び発明者である。 ☐ 発明者のみである。 (ここに1桁を付したときは、以下に記入しなさいこと)
谷川 誠一 TANIKAWA Seichi 〒618-8585 日本国大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, OSAKA 618-8585 JAPAN	出願人登録番号

国籍 (国名)	日本国 JAPAN	住所 (国名)	日本国 JAPAN
この欄に記載した者は、次の規定欄についての出願人である ☐ すべての規定欄 ☐ 米国の除外すべての規定欄 ☒ 米国のみ ☐ 米国のみに記載した規定欄			
氏名 (名称) 及びあて名 (姓・名の順に記載。法人は全訳の地名を含む名称を記載。あて名は郵便番号及び国名も記載)			
この欄に記載した者は次に記載する。 ☐ 出願人のみである。 ☐ 出願人及び発明者である。 ☐ 発明者のみである。 (ここに1桁を付したときは、以下に記入しなさいこと)			
出願人登録番号			

国籍 (国名)		住所 (国名)	
この欄に記載した者は、次の規定欄についての出願人である ☐ すべての規定欄 ☐ 米国の除外すべての規定欄 ☐ 米国のみ ☐ 米国のみに記載した規定欄			
氏名 (名称) 及びあて名 (姓・名の順に記載。法人は全訳の地名を含む名称を記載。あて名は郵便番号及び国名も記載)			
この欄に記載した者は次に記載する。 ☐ 出願人のみである。 ☐ 出願人及び発明者である。 ☐ 発明者のみである。 (ここに1桁を付したときは、以下に記入しなさいこと)			
出願人登録番号			

国籍 (国名)		住所 (国名)	
この欄に記載した者は、次の規定欄についての出願人である ☐ すべての規定欄 ☐ 米国の除外すべての規定欄 ☒ 米国のみ ☐ 米国のみに記載した規定欄			
氏名 (名称) 及びあて名 (姓・名の順に記載。法人は全訳の地名を含む名称を記載。あて名は郵便番号及び国名も記載)			
この欄に記載した者は次に記載する。 ☐ 出願人のみである。 ☐ 出願人及び発明者である。 ☐ 発明者のみである。 (ここに1桁を付したときは、以下に記入しなさいこと)			
出願人登録番号			

国籍 (国名)		住所 (国名)	
この欄に記載した者は、次の規定欄についての出願人である ☐ すべての規定欄 ☐ 米国の除外すべての規定欄 ☐ 米国のみ ☐ 米国のみに記載した規定欄			
☐ その他の出願人又は発明者が他の欄に記載されている。			

第V欄 図の指定

この欄を用いてされた図の出願は、規則4.9(a)に基づき、国際出願日に拘束される全てのPCT締約国を指定し、取得しうるあらゆる権利の保護を求め、及び該当する場合には広域と国内特許の両方を求める国際出願となる。

しかしながら、以下の欄については指定をせず、その国の国内保護を求めない。

☐ DE ドイツについては指定をしない

☐ EA 韓国については指定をしない

☐ RU ロシアについては指定をしない

(上記のチェック欄は、それらの国々の国内法令に基づき、国際出願が主たる優先権主張の基礎となる先の国内出願の他が算入することを避けることを目的に、当該国の指定を除外するときに使用することができる。しかし、いったん除外した指定は、それを変更することはできない。これらの相互排他的な制度を有する国が持つ国内法令手続の進展に関しては、第V欄の備考を参照。)

第VI欄 優先権主張

以下の先の出願に基づく優先権を主張する

先の出願日 (日 月 年)	先の出願番号	先の出願		
		国内出願 パリ協定の締結国又はWTO加盟国	広域出願 広域宣言有	国際出願 受理宣言有
(1) 03 10 2003	特願 2003-345124	日本国 JAPAN		
(2)				
(3)				

☐ 他の優先権の主張 (先の出願) が過期に抵触されている。

上記の先の出願 (たとえ、本国際出願の受理宣言に対して出願されたものに限り) のうち、以下のものについて、国際出願の他国出願を作成し国際手続を一段階すること、又は特許 (日本国特許庁の審査) に対して請求する

☐ すべて ☐ 優先権(1) ☐ 優先権(2) ☐ 優先権(3) ☐ その他は過期に抵触

* 余の出願がISA/JPO出願である場合には、当該余の出願を行った工芸的発明の発明のためのパリ協定の締結国もしくは世界貿易機関の加盟国の数をとも1ヶ国を超過しなくてはならない (規則4.10a.2b)。

第VII欄 国際調査機関

国際調査機関 (ISA) の選択 (2以上の国際調査機関が国際調査を実施することが可能な場合、いずれかを選択し二文字コードを記述)

ISA/JJP

先の調査結果の利用請求；当該調査の原会 (余の出願が、国際調査機関によって既に調査又は請求されている場合)

出願日 (日 月 年) 出願番号 署名 (又は広域宣言有)

第VIII欄 申立て

この出願は以下の申立てを含む。(下記の欄に記入する欄をチェックし、右にそれぞれの申立てを記述)

- ☐ 第VIII欄(i) 発明者の特定に関する申立て
- ☐ 第VIII欄(ii) 出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て
- ☐ 第VIII欄(iii) 先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て
- ☐ 第VIII欄(iv) 発明者である旨の申立て (米国を指定国とする場合)
- ☐ 第VIII欄(v) 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て

形式PCT/RO/101 (第3版) (2004年1月版)

第IX欄 届合欄；出願の言語

この欄は出願は次のものを含む。

(a) 国際出願の請求書

(b) 図面 (必要に応じて)

明細書 (必要に応じて) 及び特許請求の範囲 (必要に応じて) を含む

請求の範囲 4 枚

明細書 50 枚

図面 5 枚

図面 1 枚

図面 3 枚

合計 63 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

図面 0 枚

この欄は出願は、以下にチェックしたものが提出されている。

- 1 ☒ 国際調査機関 1
- 2 ☐ 特許手続料に相当する特許料を提出した書類 1
- 3 ☐ 国際事務局の口座への振込を証明する書類 1
- 4 ☐ 国際事務局の口座 1
- 5 ☐ 国際事務局の口座 1
- 6 ☒ 国際事務局の口座 (あれば国際事務局) 1
- 7 ☐ 国際事務局 (第4) の文庫についての書類 1
- 8 ☒ 優先権主張 (上記第 () の番号を記述する) (1) 1
- 9 ☐ 国際事務局の図表 (図表に使用した書類を記述する) 1
- 10 ☐ 特許した発明又は発明の生物材料に関する書類 1
- 11 ☐ コンピュータ読み取り可能な形式のみの (国際調査機関 001 号) (1) 1
- 12 ☐ 図面 1 枚 1
- 13 ☐ 図面 1 枚 1
- 14 ☐ 図面 1 枚 1
- 15 ☐ 図面 1 枚 1
- 16 ☐ 図面 1 枚 1
- 17 ☐ 図面 1 枚 1
- 18 ☐ 図面 1 枚 1
- 19 ☐ 図面 1 枚 1
- 20 ☐ 図面 1 枚 1
- 21 ☐ 図面 1 枚 1
- 22 ☐ 図面 1 枚 1
- 23 ☐ 図面 1 枚 1
- 24 ☐ 図面 1 枚 1
- 25 ☐ 図面 1 枚 1
- 26 ☐ 図面 1 枚 1
- 27 ☐ 図面 1 枚 1
- 28 ☐ 図面 1 枚 1
- 29 ☐ 図面 1 枚 1
- 30 ☐ 図面 1 枚 1
- 31 ☐ 図面 1 枚 1
- 32 ☐ 図面 1 枚 1
- 33 ☐ 図面 1 枚 1
- 34 ☐ 図面 1 枚 1
- 35 ☐ 図面 1 枚 1
- 36 ☐ 図面 1 枚 1
- 37 ☐ 図面 1 枚 1
- 38 ☐ 図面 1 枚 1
- 39 ☐ 図面 1 枚 1
- 40 ☐ 図面 1 枚 1
- 41 ☐ 図面 1 枚 1
- 42 ☐ 図面 1 枚 1
- 43 ☐ 図面 1 枚 1
- 44 ☐ 図面 1 枚 1
- 45 ☐ 図面 1 枚 1
- 46 ☐ 図面 1 枚 1
- 47 ☐ 図面 1 枚 1
- 48 ☐ 図面 1 枚 1
- 49 ☐ 図面 1 枚 1
- 50 ☐ 図面 1 枚 1
- 51 ☐ 図面 1 枚 1
- 52 ☐ 図面 1 枚 1
- 53 ☐ 図面 1 枚 1
- 54 ☐ 図面 1 枚 1
- 55 ☐ 図面 1 枚 1
- 56 ☐ 図面 1 枚 1
- 57 ☐ 図面 1 枚 1
- 58 ☐ 図面 1 枚 1
- 59 ☐ 図面 1 枚 1
- 60 ☐ 図面 1 枚 1
- 61 ☐ 図面 1 枚 1
- 62 ☐ 図面 1 枚 1
- 63 ☐ 図面 1 枚 1
- 64 ☐ 図面 1 枚 1
- 65 ☐ 図面 1 枚 1
- 66 ☐ 図面 1 枚 1
- 67 ☐ 図面 1 枚 1
- 68 ☐ 図面 1 枚 1
- 69 ☐ 図面 1 枚 1
- 70 ☐ 図面 1 枚 1
- 71 ☐ 図面 1 枚 1
- 72 ☐ 図面 1 枚 1
- 73 ☐ 図面 1 枚 1
- 74 ☐ 図面 1 枚 1
- 75 ☐ 図面 1 枚 1
- 76 ☐ 図面 1 枚 1
- 77 ☐ 図面 1 枚 1
- 78 ☐ 図面 1 枚 1
- 79 ☐ 図面 1 枚 1
- 80 ☐ 図面 1 枚 1
- 81 ☐ 図面 1 枚 1
- 82 ☐ 図面 1 枚 1
- 83 ☐ 図面 1 枚 1
- 84 ☐ 図面 1 枚 1
- 85 ☐ 図面 1 枚 1
- 86 ☐ 図面 1 枚 1
- 87 ☐ 図面 1 枚 1
- 88 ☐ 図面 1 枚 1
- 89 ☐ 図面 1 枚 1
- 90 ☐ 図面 1 枚 1
- 91 ☐ 図面 1 枚 1
- 92 ☐ 図面 1 枚 1
- 93 ☐ 図面 1 枚 1
- 94 ☐ 図面 1 枚 1
- 95 ☐ 図面 1 枚 1
- 96 ☐ 図面 1 枚 1
- 97 ☐ 図面 1 枚 1
- 98 ☐ 図面 1 枚 1
- 99 ☐ 図面 1 枚 1
- 100 ☐ 図面 1 枚 1

要約書とともに提出する図面

本国際出願の言語・日本語

第X欄 出願人、代理人又は共通の代表者の記名押印

本人の氏名 (名称) を記述し、その次に押印する。

大家 邦久



受理官庁記入欄

1. 国際出願として提出された書類の受理の日
2. 国際出願として提出された書類を審査する特許又は新発明としてその権利範囲に受理されたものの受理の日 (訂正日)
3. 特許権力発明第1.1条 (1) に基づく品質を審査する特許権の受理の日
4. 出願人により特定された国際調査機関 ISA/JJP
5. 国際事務局に提出された書類の受理の日
6. 国際事務局に提出された書類の受理の日
7. 国際事務局に提出された書類の受理の日
8. 国際事務局に提出された書類の受理の日
9. 国際事務局に提出された書類の受理の日
10. 国際事務局に提出された書類の受理の日
11. 国際事務局に提出された書類の受理の日
12. 国際事務局に提出された書類の受理の日
13. 国際事務局に提出された書類の受理の日
14. 国際事務局に提出された書類の受理の日
15. 国際事務局に提出された書類の受理の日
16. 国際事務局に提出された書類の受理の日
17. 国際事務局に提出された書類の受理の日
18. 国際事務局に提出された書類の受理の日
19. 国際事務局に提出された書類の受理の日
20. 国際事務局に提出された書類の受理の日
21. 国際事務局に提出された書類の受理の日
22. 国際事務局に提出された書類の受理の日
23. 国際事務局に提出された書類の受理の日
24. 国際事務局に提出された書類の受理の日
25. 国際事務局に提出された書類の受理の日
26. 国際事務局に提出された書類の受理の日
27. 国際事務局に提出された書類の受理の日
28. 国際事務局に提出された書類の受理の日
29. 国際事務局に提出された書類の受理の日
30. 国際事務局に提出された書類の受理の日
31. 国際事務局に提出された書類の受理の日
32. 国際事務局に提出された書類の受理の日
33. 国際事務局に提出された書類の受理の日
34. 国際事務局に提出された書類の受理の日
35. 国際事務局に提出された書類の受理の日
36. 国際事務局に提出された書類の受理の日
37. 国際事務局に提出された書類の受理の日
38. 国際事務局に提出された書類の受理の日
39. 国際事務局に提出された書類の受理の日
40. 国際事務局に提出された書類の受理の日
41. 国際事務局に提出された書類の受理の日
42. 国際事務局に提出された書類の受理の日
43. 国際事務局に提出された書類の受理の日
44. 国際事務局に提出された書類の受理の日
45. 国際事務局に提出された書類の受理の日
46. 国際事務局に提出された書類の受理の日
47. 国際事務局に提出された書類の受理の日
48. 国際事務局に提出された書類の受理の日
49. 国際事務局に提出された書類の受理の日
50. 国際事務局に提出された書類の受理の日
51. 国際事務局に提出された書類の受理の日
52. 国際事務局に提出された書類の受理の日
53. 国際事務局に提出された書類の受理の日
54. 国際事務局に提出された書類の受理の日
55. 国際事務局に提出された書類の受理の日
56. 国際事務局に提出された書類の受理の日
57. 国際事務局に提出された書類の受理の日
58. 国際事務局に提出された書類の受理の日
59. 国際事務局に提出された書類の受理の日
60. 国際事務局に提出された書類の受理の日
61. 国際事務局に提出された書類の受理の日
62. 国際事務局に提出された書類の受理の日
63. 国際事務局に提出された書類の受理の日
64. 国際事務局に提出された書類の受理の日
65. 国際事務局に提出された書類の受理の日
66. 国際事務局に提出された書類の受理の日
67. 国際事務局に提出された書類の受理の日
68. 国際事務局に提出された書類の受理の日
69. 国際事務局に提出された書類の受理の日
70. 国際事務局に提出された書類の受理の日
71. 国際事務局に提出された書類の受理の日
72. 国際事務局に提出された書類の受理の日
73. 国際事務局に提出された書類の受理の日
74. 国際事務局に提出された書類の受理の日
75. 国際事務局に提出された書類の受理の日
76. 国際事務局に提出された書類の受理の日
77. 国際事務局に提出された書類の受理の日
78. 国際事務局に提出された書類の受理の日
79. 国際事務局に提出された書類の受理の日
80. 国際事務局に提出された書類の受理の日
81. 国際事務局に提出された書類の受理の日
82. 国際事務局に提出された書類の受理の日
83. 国際事務局に提出された書類の受理の日
84. 国際事務局に提出された書類の受理の日
85. 国際事務局に提出された書類の受理の日
86. 国際事務局に提出された書類の受理の日
87. 国際事務局に提出された書類の受理の日
88. 国際事務局に提出された書類の受理の日
89. 国際事務局に提出された書類の受理の日
90. 国際事務局に提出された書類の受理の日
91. 国際事務局に提出された書類の受理の日
92. 国際事務局に提出された書類の受理の日
93. 国際事務局に提出された書類の受理の日
94. 国際事務局に提出された書類の受理の日
95. 国際事務局に提出された書類の受理の日
96. 国際事務局に提出された書類の受理の日
97. 国際事務局に提出された書類の受理の日
98. 国際事務局に提出された書類の受理の日
99. 国際事務局に提出された書類の受理の日
100. 国際事務局に提出された書類の受理の日

図面原本の受理の日

形式PCT/RO/101 (最終版) (2004年1月版)

Brigard & Castro
BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros) **ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

domicillado(s) en 1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, OSAKA 541-8526 JAPON

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseññas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) facuto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) **ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

domiciled in 1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, OSAKA 541-8526 JAPAN

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models, in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

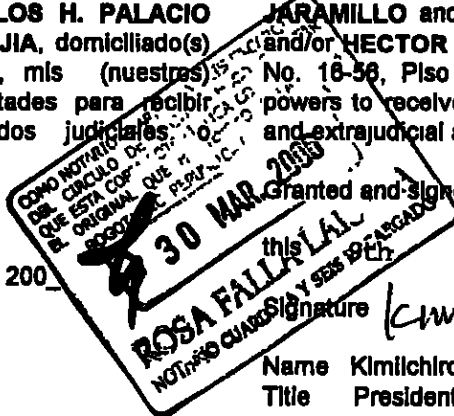
Granted and signed in Tokyo

this day of May 2005

Signature

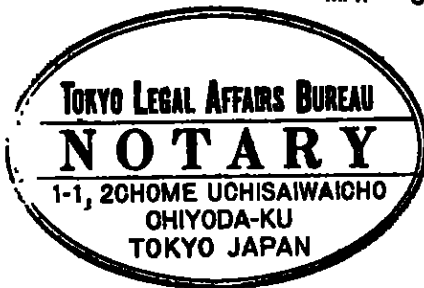
Name **Kimilchiro MATSUMOTO**

Title **President and Representative Director**



This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Kimiichiro MATSUMOTO, President and Representative Director of
ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

MAY 9 2005



Toichi Fujiwara
TOICHI FUJIWARA
NOTARY



認

証

囑託人小野薬品工業株式会社代表取締役松本公一郎の代理人城野喬は、本公証人に対し、囑託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成17年 5 月 9 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 霞ヶ関公証役場
東京法務局所属

公証人
Notary

藤井 威一
TOICHI FUJIWARA



証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成17年 5 月 9 日

東京法務局長

石井 政治



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by TOICHI FUJIWARA

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of TOICHI FUJIWARA

Certified

5. at Tokyo

6 MAY 9 2005

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 05- N° 000973

9. Seal/stamp:

10. Signature

K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por ~~ONO~~ **PHARMACEUTICAL CO., LTD** domiciliada en 1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8526, Japón.

CERTIFICADO NOTARIAL

Registro No. 658

Este es para certificar que la firma en el documento anterior es la firma genuina y auténtica de

Kimiichiro MTSUMOTO, Presidente y Director Representante de
ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.,

una corporación existente y organizada bajo las leyes del Japón,
quien produjo suficientes pruebas de su poder para ejecutar
dicho instrumento a nombre de la corporación arriba mencionada.

9 de Mayo de 2005

(Firma)

TOICHI FUJIWARA

NOTARIO

Hay un sello que dice:

OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO
NOTARIO
1-1, 2CHOME UCHISAWAICHO
CHIYODA-KU
TOKIO, JAPÓN



142

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON
Este documento público
- 2 ha sido firmado por TOICHI FUJIWARA
3. actuando en capacidad de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/timbre de TOICHI FUJIWARA

Certificado

5. en Tokio
6. el 9 de Mayo de 2005
7. por el Ministro de Relaciones Exteriores
8. 05 - N° 000974
9. Sello/timbre
10. Firma

(Firma)

Kazutoyo OYABE

Por el Ministro de Relaciones Exteriores





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06832016 00000000

Folios: 144

Fecha (AMD): 2006-03-31 15:56:50

Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE MACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
-Descripción de la invención.		()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:


31 Mar 2006

PETITORIO

AS. 100.823



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 868.12016 00000000 Folios: 144
Fecha (AMD): 2006-03-31 15:56:50
Trámite: 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL, 03-05-2006

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. Dirección: 1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-Shi, Osaka 541-8526, Japón Nacionalidad o Domicilio: Japón Lugar de Constitución: Japón Teléfono: Fax: E-mail		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 80.410.337 TP 57492
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Masao Sudoh, Seiichi Tanikawa Dirección: c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka 618-8585, JP, c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka 618-8585, Japón (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio Japón (Respectivamente)		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/JP2004/014892</u> Fecha <u>01-10-2004</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/032536 A1</u> Fecha <u>14-04-2005</u>			
Título (54): <u>FÁRMACO QUE COMPRENDE ÁCIDO (2R)-2-PROPILOCTANOICO COMO EL INGREDIENTE ACTIVO</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K31/24, 9/06, 9/07, 9/10, 47/02, C07C53/128, 51/41, A61P25/00, 25/28.</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	JP	03-10-2003	2003-345124
9 Comprobante de pago No. <u>06-24,272</u> Fecha <u>30-03-2005</u>			

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y un ión metálico básico.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es un líquido
- 10 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es un semisólido.
- 15 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes del ión metálico básico tomando como referencia 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.
- 20 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, la cual es un líquido de dispersión en agua en micelas.
- 25 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende por lo menos una sal seleccionada de una sal metálica de ácido fosfónico, una sal metálica de ácido carbónico y una sal metálica de ácido sulfuroso, y opcionalmente comprende adicionalmente un hidróxido metálico, como una fuente o fuentes del ión metálico básico.
- 30 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende al menos un ingrediente seleccionado de fosfato trisódico, hidrógeno fosfato disódico, dihidrógeno fosfato sódico, carbonato sódico, hidrógeno carbonato sódico, sulfito sódico, hidrógeno sulfito sódico, fosfato tripotásico, hidrógeno fosfato dipotásico, dihidrógeno fosfato potásico, carbonato potásico, hidrógeno carbonato potásico, sulfito potásico e hidrógeno sulfito potásico, y opcionalmente comprende adicionalmente hidróxido sódico y/o hidróxido potásico, como una fuente o fuentes del ión
35 metálico básico.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la fuente del ión metálico básico es (1) fosfato trisódico, (2) hidrógeno

246

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ONO PHARMACEUTICAL CO LTD.

REFERENCIA	Radicación No.	06 32016
	Solicitud internacional	JP2004/014892
	Fecha inicio fase nacional	03/05/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	7731

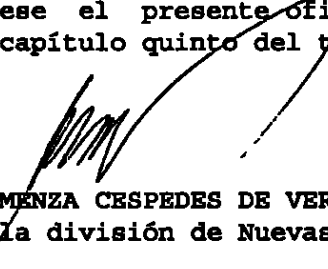
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. Ya que de acuerdo a las reivindicaciones es una composición, el título, por lo tanto, resulta redundante. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 JUL 2006 jramos