

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-32018

54. TITULO

PREPARACION DE INFUSION QUE COMPRENDE ACIDO (2R)-2-PROPILOCTANOICO

COMO UN INGREDIENTE ACTIVO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/20, 4108, 4702, A61P25/28

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: 100.824



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 06032016 00000000 Folios: 107
 Fecha (MM): 2005-03-21 15:50:25
 Trámite: 011 PCT-PATENT 270 FASE NNCI 411 PRESENTAR
 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 (88)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2004/014896 Fecha 01-10-2004

Publicación Internacional No. WO 2005/032538 A1 Fecha 14-04-2005

Título (54): PREPARACIÓN DE INFUSIÓN QUE COMPRENDE ÁCIDO (2R)-2-PROPILOCTANOICO
 COMO UN INGREDIENTE ACTIVO

7 Clasificación Internacional (51) A61K31/20, 9/08, 47/02, A61P25/28

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

JP

(32) Fecha

03-10-2003

(31) Número de Solicitud

2003-345125

9 Comprobante de pago No. 06-24.273

Fecha 30-03-2005

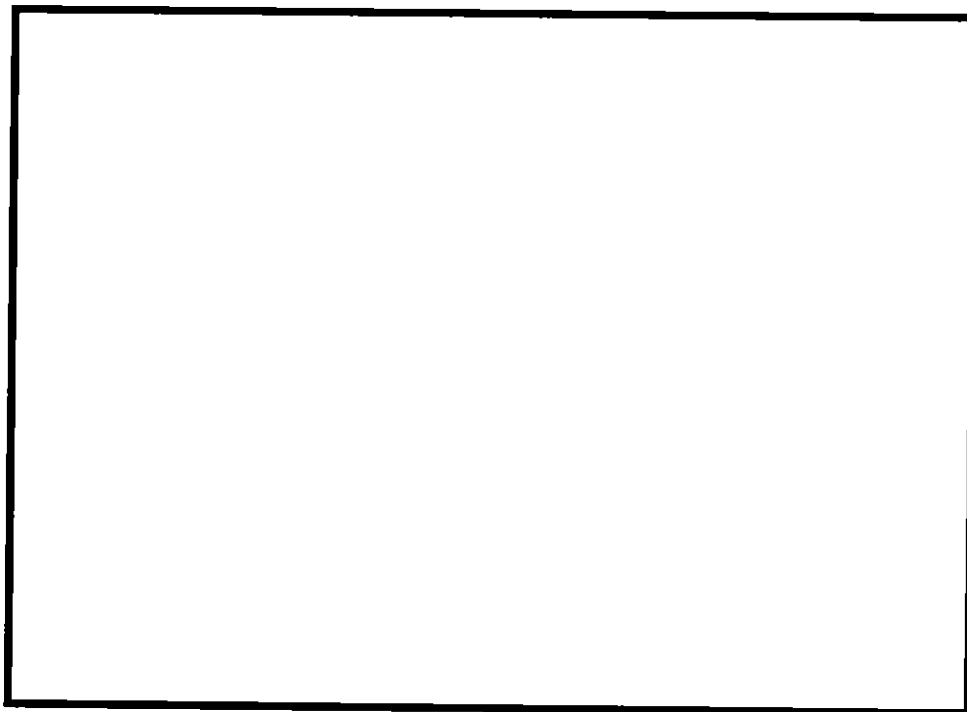
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredite 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 SARMIENTO

FIRMA:

Juan Pablo Cadena Sarmiento
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.

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06032016 00000000 Folios: 107
Fecha (MD): 2006-03-21 15:50:25
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NUCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 24,273
FECHA : MARZO 20 DE 2006

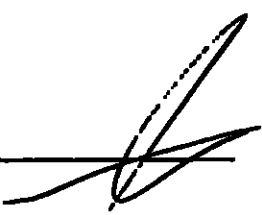
***** CONSIGNACION *****

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

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(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 2005/032538 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/20, 9/08, 47/02, A61P 25/28
(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/014896
(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2003-345125 2003 年 10 月 3 日 (03.10.2003) JP

(71) 出願人 (米國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 (米國についてのみ): 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).

(74) 代理人: 大塚 邦久 (OHIE, Kunihiko); 〒103-0013 東京
都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 1 4 番 6 号 セルバ人
形町 6 階 大塚特許事務所 Tokyo (JP).

(51) 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.

(54) 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).

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: INFUSION PREPARATION 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輸液製剤

(57) Abstract: An infusion preparation which contains (2R)-2-propyloctanoic acid or its salt useful in treating neurodegenerative diseases and a basic metal ion supplied from a metal salt of a weak acid or a metal hydroxide preferably in an amount of about 1 to 5 equivalents per equivalent of the (2R)-2-propyloctanoic acid or its salt optionally together with other infusion component(s). This infusion preparation has a pH value suitable for intravenous administration and is useful in continuous intravenous administration without a need for any pretreatment such as dissolution or dilution before using.

(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に加え、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、好ましくは、(2R)-2-プロピルオクタン酸またはその塩1当量に対して、約1〜約5当量含有し、その他の輸液成分を含んでもよい輸液製剤に関する。本発明の輸液製剤は、静脈内投与に適したpHを有し、用時に溶解、希釈等の調製操作を必要としない静脈内持続投与用として有用である。

WO 2005/032538 A1

f 5

DESCRIPTION**INFUSION PREPARATION CONTAINING (2R)-2-PROPYLOCTANOIC ACID
AS THE ACTIVE INGREDIENT**

5

Technical Field

The present invention relates to an infusion preparation for continuous intravenous administration containing (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, which is useful as an agent for treating and/or preventing neurodegenerative diseases including cerebral infarction, and a process for producing the same.

10

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 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) and t-PA, which are used as agents for treating cerebral infarction, are all injections for intravenous administration.

15

20

However, upon use of an injection which is provided in the form of vials, ampoules, prefilled syringes or the like, apart from the case where an injectable solution having a high concentration is directly injected to a patient intravenously, when the injection is to be once diluted in a medium such as an infusion solution, and then continuously injected by means of an intravenous drip, manipulation such as injection thereof into the infusion solution by dissolving a plurality of vials in the medium in

25

2/6

accordance with dosage or the like is necessary, and thus such action is quite troublesome to a medical worker. Furthermore, these actions may also result in medical malpractice such as making a mistake in preparation of the dosage and subsequently worsening the condition of the patient, or the like. Therefore, a pharmaceutical preparation injected by means of the intravenous drip is preferably provided in the state of being preliminarily dissolved in the infusion solution, that is, as an infusion 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 a medicament 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 has been no specific report hitherto on an infusion preparation for continuous intravenous administration, comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof as preliminarily dissolved in the infusion solution.

Disclosure of the Invention

The present inventors have conducted an investigation in various ways using (2R)-2-propyloctanoic acid, and as a result, they found that it is preferable to

S 7

administer the compound, not by bolus administration, but in the form of a dilution, that is, via continuous intravenous administration by means of an intravenous drip.

Thus, the purpose of the present invention is to provide an infusion preparation for continuous intravenous administration comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, which has a pH appropriate for intravenous administration, and which does not require any preparative operation such as dissolution or dilution at the time of use, and a process for producing the same.

The inventors have conducted an extensive investigation, and as a result, they have found that (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, which is useful as a therapeutic agent or a prophylactic agent for various cerebral nerve diseases including cerebral stroke, can be prepared alone or dissolved in an aqueous solvent according to the respective corresponding solubility and prepared as an infusion preparation for continuous intravenous administration therefrom. However, the infusion preparation comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof prepared in this way was found to undergo clouding with slight fluctuations of pH, for example, a shift to the acidic side. As such, there are problems in actually applying to a patient an infusion preparation which is sensitive to the fluctuations of the solution pH, leading to a change like clouding. That is, there is in fact the risk of clouding of the preparation, upon preparing an injection which can be administered to a patient, by direct manipulation of a medical worker, for combined use with other agents, or during the action of intravascular administration to a patient. The inventors have conducted a further investigation, and as a result, they have found that it is possible to provide an infusion preparation for continuous intravenous administration which has a pH appropriate for intravenous administration and is resistant to fluctuations of pH, by allowing the coexistence of basic metal ions by addition of a certain amount of a metal salt of weak acid such as trisodium phosphate or sodium carbonate. The inventors have conducted a more specific research based on this founding to accomplish the present invention.

g 8

That is, the present invention relates to the followings and the like:

(1) An infusion preparation comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof and a basic metal ion.

(2) The infusion preparation according to the above (1), which comprises at least one selected from a metal salt of phosphoric acid, a metal salt of carbonic acid, a metal salt of sulfurous acid, a metal salt of organic sulfonic acid and a metal salt of organic C2-6 carboxylic acid as a source of the basic metal ion, and optionally further comprises a metal hydroxide.

(3) The infusion preparation according to the above (1), which further comprises one or at least two selected from (i) electrolytes, (ii) saccharides, (iii) vitamins and (iv) protein amino acids.

(4) The infusion preparation 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 infusion preparation according to the above (2), 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.

(6) The infusion preparation according to the above (2), which comprises sodium hydroxide and/or potassium hydroxide, and further comprises at least one selected from disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate, sodium hydrogen carbonate, sodium hydrogen sulfite, dipotassium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, potassium hydrogen carbonate and potassium hydrogen sulfite, as sources of the basic metal ion.

(7) The infusion preparation according to the above (1), which has a pH of about 5.0 to about 9.0.

(8) The infusion preparation according to the above (1), which comprises about 0.1 to about 20 mg of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof per mL.

5 (9) A container for infusion which is filled with the infusion preparation depicted in the above (8) at about 50 mL, about 100 mL, about 200 mL, about 250 mL, about 500 mL or about 1,000 mL per one unit.

(10) The infusion preparation 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 as a source of the basic sodium ion, and optionally further comprises sodium hydroxide, as a source(s) of the basic sodium ion; and has a pH of about 5.0 to about 9.0.

15 (11) The infusion preparation according to the above (10), which further comprises 0.9% (w/v) sodium chloride.

(12) The infusion preparation 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 infusion preparation 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.

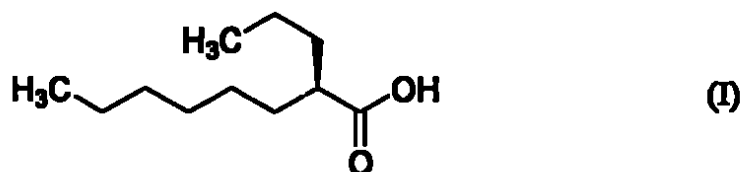
20 (14) A process for producing an infusion preparation comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof and a basic metal ion, which comprises dissolving (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, one or at least two selected from a metal salt of phosphoric acid, a metal salt of carbonic acid, a metal salt of sulfurous acid, a metal salt of organic sulfonic acid and a metal salt of C2-6 organic acid, and optionally metal hydroxide in an aqueous medium 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; diluting the prepared solution with one or at least two selected from (i) electrolytes, (ii) saccharides, (iii) vitamins and (iv) protein amino acids to thereby adjust the concentration of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof in the solution to about 0.1 to about 20 mg/mL; and filling a container for infusion with the diluted solution.

(15) 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 infusion preparation according to the above (1) to a mammal.

(16) Use of the infusion preparation 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.

(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,

12 11

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

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.

10 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.

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
15 from the preparation process, or decomposition products, *etc.*) within the scope acceptable in an active ingredient for a medicament. The contents of the impurities 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,
20 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.

(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 pamphlet of WO 99/58513, the pamphlet of WO 00/48982, the specification of JP
25 3032447 (registration number), the specification of JP 3084345 (registration number) and the like, or by appropriate combinations of such methods.

7 12

The infusion preparation of the present invention includes all of liquid preparations for continuous injection into the blood vessel, preferably veins. Such infusion preparation may be, for example, an aqueous infusion preparation in which the medium is substantially water, or a water-in-oil emulsion type infusion preparation such as a fatty fluid, which is used in intravenous alimentation methods such as a hyperalimentation method and a total parenteral nutrition method. Preferred as the infusion preparation of the present invention is an aqueous infusion preparation which can be intravenously administered through peripheral veins.

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

In the specification, the term "basic metal ion" means the metal ion supplied by a metal compound in an aqueous solution, and preferably the metal ion supplied by a metal compound which is basic in an aqueous solution. 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. 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.*), 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. Particularly preferred is sodium. The

14 13

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 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: 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, a metal salt of organic sulfonic acid, a metal salt of C2-6 organic carboxylic acid or the like, and more preferably for example, metal salts of phosphoric acid, carbonic acid, sulfurous acid or the like. In particular, the 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 infusion preparation 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

~~10~~

15

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 infusion preparation 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. It is possible to prepare the infusion preparation of the present invention which is resistant to change of the pH, by means of the metal salt of weak acid since it is dissociated in the infusion preparation, and interacts with metal hydroxide, or (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof. Specifically, for example, in an aqueous infusion preparation comprising (2R)-2-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. 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-exist in equilibrium in the aqueous solution, the infusion preparation of the present invention attains the buffering ability. In another embodiment, for example, in an aqueous infusion preparation 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 acid-sodium salt by means of sodium ions donated by sodium hydroxide and/or disodium hydrogen phosphate. 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 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 infusion preparation 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 the infusion preparation of the present invention can attain the buffering ability.

In the infusion preparation of the present invention, the above-described metal compounds, that is, the metal salts of weak acids or metal hydroxides, may be used alone or in combination as the source of basic metal ions, but preferably at least one metal salt of weak acid is used. When at least one metal salt of the weak acid is used, the infusion preparation of the present invention can attain the buffering ability against the fluctuations of pH.

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

The infusion preparation of the present invention may further contain, in addition to (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt as the active ingredient and substances as the source of the basic metal ion, one or at least two selected from electrolytes, saccharides, vitamins, protein amino acids, fat emulsions and the like. Preferably, it contains one or at least two selected from electrolytes, saccharides, vitamins, protein amino acids and the like. The components exemplified in the following as the electrolytes include some components which are identical with the components described as the metal salts of weak acids in the above. However, the components and contents thereof as described below as the electrolytes imply those required for the

~~17~~ 17

maintenance of the biological functions or the electrolytic balance in body fluids, and the purpose of addition thereof is different from that of the metal salts of weak acids described above as the source of basic metal ions. Therefore, the infusion preparation of the present invention may further contain, in addition to the above-described metal salts of weak acids, components identical with these as the electrolytes.

Examples of the electrolytes include sodium chloride, potassium chloride, calcium chloride, sodium lactate, sodium dihydrogen phosphate, magnesium carbonate and the like, and examples of the saccharides include glucose, fructose, sorbitol, mannitol, dextran and the like. Furthermore, examples of the vitamins may include vitamin B1, vitamin C and the like, and examples of the protein amino acids may include essential amino acids (for example, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, threonine, tryptophan, valine, *etc.*), nonessential amino acids (for example, arginine, histidine, aminoacetic acid, aspartic acid, glutamic acid, alanine, cysteine, proline, serine, tyrosine, *etc.*) and the like. These optional components may be used alone or in combination, at any concentrations.

Other preferred substances which may be also contained in the infusion preparation of the present invention in addition to (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof which is the active ingredient are, for example, sodium chloride, glucose and the like.

As the contents of these substances, in the case of sodium chloride, for example, it is preferably equivalent to that of the saline, that is, 0.9%(w/v), and in the case of glucose, for example, it is preferably equivalent to that of a conventionally used sugar solution for infusion, that is, 5 to 70%(w/v), and, for example particularly preferably 5%(w/v) and 10%(w/v).

The electrolytes, saccharides, vitamins and protein amino acids are detailed below in detail.

For the electrolytes, it is possible to use various water-soluble salts which is conventionally used in infusion. For example, it is possible to use the water-soluble salts (for example, chloride, sulfate, acetate, gluconate, lactate, *etc.*) of various inorganic components (for example, sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphorus, *etc.*), which are necessary in maintaining the biological functions and the electrolytic balance in body fluids. Such a water-soluble salt may be a solvate such as hydrate.

The water-soluble salts to provide the inorganic components described above include, for example, sodium: for example, sodium chloride, sodium lactate, sodium acetate, sodium sulfate, sodium glycerophosphate, *etc.*; potassium: for example, potassium chloride, potassium lactate, potassium acetate, potassium sulfate, potassium glycerophosphate, *etc.*; calcium: for example, calcium chloride, calcium lactate, calcium acetate, calcium glycerophosphate, calcium gluconate, calcium pantothenate, *etc.*; and magnesium: for example, magnesium sulfate, magnesium chloride, magnesium lactate, magnesium acetate, magnesium glycerophosphate, *etc.* As the source of phosphorus, the phosphoric acid esters of saccharides or salts thereof are used. Specific examples include glycerophosphoric acid, mannitol-1-phosphate, sorbitol-1-phosphate, glucose-6-phosphate, fructose-6-phosphate, mannose-6-phosphate and the like. In addition, the salts of these esters are preferably the alkali metal salts such as the sodium salts, potassium salts and the like. More specifically, the sodium salt and potassium salt of glycerophosphoric acid are preferred.

The contents of the electrolytes are not particularly limited, but the contents in about 1 liter of the infusion preparation of the present invention may be, for example, sodium: preferably about 15 to about 154 mEq; potassium: preferably about 2 to about 35 mEq; calcium: preferably about 2.5 to about 4.5 mEq; magnesium: preferably about 2 to about 5 mEq; phosphoric acid: preferably 3 to about 18 mEq, or the like.

For the saccharides, those that are conventionally used in various solutions can be used without particular limitation. Examples include monosaccharides such as

glucose and fructose; disaccharides such as maltose; polyalcohols such as glycerol; sugar alcohols such as xylitol, sorbitol and mannitol; and dextrans such as dextran 40 and dextran 80. These may be used alone or may be also used in combination of two or more. The contents of the saccharides are not particularly limited, but preferably, for example, about 50 to about 500 g in about 1 liter of the infusion preparation of the present invention.

As the vitamins, various vitamins, including both the water-soluble vitamins and the fat-soluble vitamins, can be used without particular limitation. Examples include vitamin A, provitamin A, vitamin D, provitamin D, vitamin E, vitamin K, vitamin B1, vitamin B2, niacin, vitamin B6 group, pantothenic acid, biotin, myoinositol, choline, folic acid, vitamin B12, vitamin C, vitamin P, vitamin U and the like.

Upon addition of these vitamins, commercially available vitamin preparations which contain various vitamins may be used. Such preparations include, for example, "Multamin" (registered trademark) (trade name; manufactured by Sankyo) or the like. The contents of vitamins are not particularly limited, but the contents with respect to 1 liter of the infusion preparation of the present invention may be, for example, as follows: vitamin A: preferably about 2300 to about 3300 IU; vitamin D: preferably about 100 to about 400 IU; vitamin E: preferably about 5 to about 70 mg; vitamin K: preferably about 0.1 to about 3 mg; vitamin B1: preferably about 1.0 to about 50 mg; vitamin B2: preferably about 1.0 to about 10 mg; vitamin B6 group: preferably about 1 to about 15 mg; pantothenic acid: preferably about 4.5 to about 15 mg; biotin: preferably about 20 to about 300 µg; folic acid: preferably about 100 to about 1000 µg; vitamin B12: preferably about 1 to about 5 µg; vitamin C: preferably about 25 to about 500 mg, and the like. The infusion preparation of the present invention may also contain niacin, myoinositol, choline, vitamin P, vitamin U or the like, if necessary.

As the protein amino acids, various protein amino acids (essential amino acids, nonessential amino acids) which are contained in conventional amino acid solutions for alimentation and for the supply of the nitrogen source can be used without particular limitation.

5 Examples include L-isoleucine, L-leucine, L-valine, L-lysine, L-methionine, L-phenylalanine, L-threonine, L-tryptophan, L-arginine, L-histidine, glycine, L-alanine, L-proline, L-aspartic acid, L-serine, L-tyrosine, L-glutamic acid, L-cysteine and the like.

The protein amino acids are not necessarily used in the form of free amino acids, and they may be used in the form of inorganic acid salts (L-lysine hydrochloride, 10 *etc.*), organic acid salts (L-lysine acetate, L-lysine malate, *etc.*), hydrolyzable esters *in vivo* (L-tyrosine methyl ester, L-methionine methyl ester, L-methionine ethyl ester, *etc.*), N-substituted form (N-acetyl-L-tryptophan, N-acetyl-L-cysteine, N-acetyl-L-proline, *etc.*) or the like.

Furthermore, they may be used in the form of dipeptides in which amino 15 acids of the same species or of different species are peptide-bonded (L-tyrosyl-L-tyrosine, L-alanyl-L-tyrosine, L-arginyl-L-tyrosine, L-tyrosyl-L-arginine, *etc.*) or the like.

The blending proportions of such protein amino acids are not particularly limited, and preferably use is made of typically those mixtures having various ratios of essential amino acids to nonessential amino acids (so-called "E/N ratio") or having 20 various ratios of essential amino acids to the entire amino acids (so-called "E/T ratio"), or those mixtures containing appropriate amounts of branched amino acids taking account of the ratios with respect to essential amino acids or nonessential amino acids, according to the conventional indices (the Vuj-N prescription, the FAO prescription or the FAO/WHO prescription based on the required amounts of essential amino acids, or 25 the prescription based on the Fischer's ratio on the amino acid composition in blood plasma).

27 21

The contents of the protein amino acids are not particularly limited, but the contents with respect to 1 liter of the infusion preparation of the present invention may be, for example, as follows: L-isoleucine: preferably about 1.8 to about 12.5 g; L-leucine: preferably about 2.0 to about 12.5 g; L-valine: preferably about 1.3 to about 9.6 g; L-lysine hydrochloride: preferably about 2.6 to about 22.3 g; L-methionine: preferably about 1.0 to about 11.3 g; L-phenylalanine: preferably about 1.8 to about 12.8 g; L-threonine: preferably about 1.3 to about 6.5 g; L-tryptophan: preferably about 0.5 to about 7.0 g; L-arginine hydrochloride: preferably about 1.6 to about 14.5 g; L-histidine hydrochloride: preferably about 1.3 to about 8.1 g; glycine: preferably about 0.2 to about 7.0 g; L-alanine: preferably about 1.4 to about 8.2 g; L-proline: preferably about 0.9 to about 10.6 g; L-aspartic acid: preferably about 0.5 to about 6.3 g; L-serine: preferably about 0.7 to about 5.0 g; L-tyrosine: preferably about 0.05 to about 0.6 g; L-glutamic acid: preferably about 0.3 to about 6.5 g; L-cysteine: preferably about 0.06 to about 1.5 g; and the like.

The infusion preparation of the present invention may further contain trace elements as the electrolyte. The term "trace elements" as used herein means elements that improve various deficiency symptoms which may occur upon conducting infusion therapy, in particular hyperalimentation therapy, on a patient.

Examples of such trace elements include iron, copper, zinc, manganese, iodine, selenium, molybdenum, chromium, fluorine or the like. These trace elements may be used as a single species or in combination of two or more species, depending on the patient's condition. The contents of the trace elements are not particularly limited, but the contents with respect to 1 liter of the infusion preparation of the present invention may be, for example, as follows: iron: preferably about 0.9 to about 224 μmol , and more preferably about 9 to about 70 μmol ; copper: preferably about 0.9 to about 55 μmol , and more preferably about 1 to about 10 μmol ; zinc: preferably about 3.85 to about 210 μmol , and more preferably about 38.5 to about 61.5 μmol ; manganese:

preferably 0 to about 51 μmol , and more preferably about 1 to about 14.5 μmol ; selenium: preferably about 0.025 to about 5.0 μmol , and more preferably about 0.25 to about 2.5 μmol ; iodine: preferably 0 to about 11 μmol , and more preferably about 0.6 to about 1.1 μmol ; and the like.

5 The infusion preparation of the present invention may also contain other elements such as chromium, molybdenum, cobalt and fluorine, if necessary. These trace elements are incorporated to the infusion preparation of the present invention by dissolving water-soluble compounds comprising these elements into water for injection or other aqueous components.

10 Examples of the water-soluble compounds which serve as the sources of the respective elements are as follows: iron source: iron sulfate, ferrous chloride, ferric chloride, iron gluconate, *etc.*; copper source: copper sulfate, *etc.*; zinc source: zinc sulfate, zinc chloride, zinc gluconate, zinc lactate, zinc acetate, *etc.*; manganese source: manganese sulfate, *etc.*; and the like. Furthermore, iodine, selenium, molybdenum,
15 chromium, fluorine and the like can be also incorporated in the infusion preparation of the present invention by using water-soluble compounds thereof.

 Furthermore, the above-described trace elements can be also incorporated in the infusion preparation of the present invention by using commercially available preparations comprising a plurality of trace elements. Specific examples of
20 commercially available products are "Mineralin" (registered trademark) (trade name; manufactured by Nihon Pharmaceutical/Takeda Pharmaceutical) and "Elemenmic" (registered trademark) (trade name; manufactured by Ajinomoto Pharma) comprising iron, copper, zinc, manganese and iodine, or "Parmirin" (registered trademark) (trade name; manufactured by Nihon Pharmaceutical/Takeda Pharmaceutical) and "Elemate"
25 (registered trademark) (trade name; manufactured by Ajinomoto Pharma) comprising iron, copper, zinc and iodine.

24 23

The infusion preparation of the present invention may further contain fat emulsions. For the fat emulsions, it is preferable to use an oil-in-water emulsion prepared by dispersing fats in water using emulsifying agents. The formulation of fat emulsions can be carried out according to conventional methods. As the fats, any fats which are known to be edible oil can be used without particular limitation.

Preferred fats include, for example, one or at least two fats selected from the group consisting of plant oils (for example, soybean oil, cottonseed oil, safflower oil, corn oil, olive oil, coconut oil, purple perilla oil, perilla oil, *etc.*), fish oil (for example, cod liver oil, *etc.*), medium-chain triglyceride (for example, Panasate (trade name; manufactured by NOF), ODO (trade name; manufactured by The Nisshin Oil Mills), *etc.*), and synthetic triglycerides (for example, triglycerides of conventional compositions such as 2-linoleoyl-1,3-dioctanoylglycerol (8L8), 2-linoleoyl-1,3-didecanoylglycerol (10L10), *etc.*, or structural lipids, *etc.*).

For preferred emulsifiers may be any emulsifiers, so long as they are used in pharmaceutical preparations. Emulsifiers include, for example, one or at least two emulsifiers selected from the group consisting of egg yolk phospholipids, hydrogenated egg yolk phospholipids, soybean phospholipids, hydrogenated soybean phospholipids, and nonionic surfactants (for example, Pluronic F68 (manufactured by Asahi Denka Co., Ltd.), HCO-60 (manufactured by Nihon Chemical), *etc.*).

A particularly preferable fat emulsion is a fat emulsion using soybean oil as the fat and egg yolk phospholipids as the emulsifier. The contents of the fat emulsions are not particularly limited, but for example, are in the range of about 10 to about 100 g for fats and about 0.5 to about 12 g for emulsifiers per liter of the infusion preparation of the present invention are preferred.

An appropriate example of the infusion preparation of the present invention is, for example, an infusion preparation 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 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.

5 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
10 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 used in mixtures. The preferred ranges of the contents of the respective metal salt and
15 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
20 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
25 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

25

sulfite; and the like. These contents are all expressed as the weight of a non-solvate (for example, an anhydrate or the like). 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. 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 while being careful not to impair the buffering ability and not to depart from the preferable range of pH.

For example, in the case of an infusion preparation comprising (2R)-2-propyloctanoic acid, preferred examples of the infusion preparation comprising sodium hydroxide and/or potassium hydroxide include an infusion preparation comprising about 1 equivalent of the corresponding sodium hydroxide and/or potassium hydroxide and about 1 to about 4 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, based on about 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid.

In addition, it is also possible, by adding at least a certain amount of, for example, tris(hydroxymethyl)aminomethane instead of the above-described metal salts of weak acid, to provide an infusion preparation having the same effect, that is, to provide an infusion preparation comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, which is resistant to the fluctuation of pH.

The infusion preparation of the present invention includes all of those infusion preparations comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof and basic metal ions (preferably, about 1 to about 5 equivalents of the 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 which is the active ingredient is not limited, but for

example, an infusion preparation containing about 0.01 to about 20 mg of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof which is the active ingredient, and preferably about 0.1 to about 20 mg, per mL of the preparation, in terms of the quantity of (2R)-2-propyloctanoic acid.

5 Since the infusion preparation of the present invention is a preparation for intravenous administration, the osmotic pressure and pH of the preparation are preferably selected within the ranges that do not have adverse effect on the living body. Such range of the osmotic pressure may be, for example, about 0.8 to about 10, more preferably about 0.9 to about 6, and particularly preferably about 1 to about 2, or the
10 like. Furthermore, the range of pH may be, for example, about 3.0 to about 10.0, more preferably about 4.0 to about 9.0, and particularly preferably about 5.0 to about 9.0, or the like.

 The infusion preparation of the present invention can be produced by dissolving (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof in water (for example, water for
15 injection, *etc.*), if necessary, together with each of the above-described component. The dissolution can be carried out at any order. Also, it can be produced by dissolving (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof having a high concentration by using an aqueous diluent such as commercially available infusions, such as amino acid complex infusions (for example, Aminoleban (manufactured by Otsuka), Amizet B
20 (manufactured by Tanabe), Amizet XB (manufactured by Tanabe), Amiparen (manufactured by Otsuka), Neoamiyu (manufactured by Ajinomoto Pharma), Pleamin-P (manufactured by Fuso), Proteamin 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),
25 Unicaliq (manufactured by Terumo-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.

A preferred process for producing the infusion preparation of the present invention is, in view of the convenience in pH control or the like, a process in which a high concentration of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof is diluted. Specifically, mention may be made of, for example, a process in which a metal salt of weak acid as described above is dissolved, at an amount of about 1 to about 5 equivalents based on 1 equivalent of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, optionally together with a metal hydroxide, in an aqueous solvent (for example, water, *etc.*), in order to provide a solution containing about 2.5 to about 100 mg/mL of (2R)-2-

propyloctanoic acid or a salt thereof in terms of the quantity of (2R)-2-propyloctanoic acid, with the pH of the solution being about 8.4 to about 9.0, subsequently the resulting solution is diluted in a solution containing one or at least two selected from (1) electrolytes, (2) saccharides, (3) vitamins, and (4) protein amino acids, to a concentration of about 0.01 to about 20 mg/mL, and preferably about 0.1 to about 20 mg/mL in terms of the quantity of (2R)-2-propyloctanoic acid, and then the diluted solution is charged into a container for infusion preparations.

As specific examples of the solutions containing one or at least two selected from (1) electrolytes, (2) saccharides, (3) vitamins and (4) protein amino acids, mention may be made of the above-listed, generally commercially available solutions and the like. Among these generally commercially available solutions, preferred aqueous diluting agents for the infusion preparation of the present invention include, for example, electrolyte solutions (in particular, those not containing divalent metals such as magnesium, calcium or the like are preferred), sugar solutions and the like, and more preferred are the solutions of sodium chloride, glucose and the like. The contents of these substances are such that the content of sodium chloride is preferably, for example, equivalent to the concentration of saline, that is, 0.9%(w/v), and the content of glucose is preferably, for example, equivalent to the concentration of generally used sugar solutions for infusion preparations, that is, 5 to 70%(w/v), with 5%(w/v) and 10%(w/v) being particularly preferred.

The infusion preparation of the present invention can be prepared by filling the solution for infusion preparation as formulated according to the process described above into a container for infusion preparation. The filled amount to the container for infusion is not particularly limited. For example, it is preferable to fill one unit form, that is, one container such as bag, bottle or the like, to about 50 mL, about 100 mL, about 200 mL, about 250 mL, about 500 mL or about 1000 mL; it is more preferable to fill 1 unit form to about 100 mL, about 250 mL, about 500 mL or about 1000 mL; and it

is particularly preferable to fill 1 unit form to about 500 mL or 1000 mL. Filling and sealing of the solution for infusion preparation in a container for infusion can be carried out by conventional methods. For example, use is made of a process in which the solution for infusion preparation which has been preliminarily sterilized by a sterilization operation such as filtration sterilization, thermal sterilization or the like, is aseptically charged and sealed in a container for infusion which has been separately sterilized according to a sterilization procedure such as electron beam sterilization, ultraviolet ray sterilization, γ -ray sterilization, high pressure steam sterilization, gas sterilization or the like; a process in which the solution for infusion preparation is charged and sealed in a container for infusion, and then the container for infusion with its content are sterilized according to the conventional procedures (for example, high pressure steam sterilization, hot water immersion sterilization, hot water shower sterilization, *etc.*); or the like. Furthermore, if desired, an operation such as filtration on a dust-free filter (for example, 0.45 μ m methylcellulose membrane, *etc.*), prior to the charging into such a container. A preferred sterilization treatment for the infusion preparation of the present invention is the high pressure steam sterilization. High pressure steam sterilization is preferably carried out, for example, at 100 to 125°C for 5 to 30 minutes.

The container for infusion into which the infusion preparation of the present invention is charged may be a container generally used for infusion preparations.

Specifically, use is made of fluid bags made of plastics, fluid bottles made of plastics, fluid bottles made of glass or the like, as described above. There is no particular limitation on the shape and size of such a container. The capacity of the container for infusion may be, for example, 50 mL, 100 mL, 200 mL, 250 mL, 500 mL, 1000 mL or the like, and 500 mL or 1000 mL is highly preferred. The material for the container for infusion is preferably a glass material or a plastic material which is compatible with the infusion preparation.

31 30

For the plastic material, flexible resins which have been conventionally used in container for infusions are preferred. More preferred resins may include soft synthetic resins having the resistance to heat to a certain degree (polyolefins (polyethylene, polypropylene, ethylene-propylene copolymers, mixtures of polypropylene with polyethylene or polybutene, partially crosslinked products of the polyolefins, ethylene-vinyl acetate copolymers, ethylene-(meth)acrylate copolymers, ethylene-(meth)acrylic acid copolymers, ethylene-maleic anhydride copolymers, *etc.*), polyvinyl chloride, vinyl chloride-vinyl acetate copolymers, ethylene fluoride-vinylidene chloride copolymers, polyesters (polyethylene terephthalate, polybutylene terephthalate), nylon, styrene-based elastomers (styrene-ethylene-butylene-styrene block copolymers, hydrogenated styrene-ethylene-butadiene copolymers, hydrogenated styrene-isoprene-styrene copolymers, *etc.*), *etc.*) and the like.

In the process for producing the infusion preparation 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 container for infusions.

For the silicones used in the coating, mention may be made of silicone oils (for example, dimethylpolysiloxane, methyl hydrogen polysiloxane, *etc.*), silicone varnish (for example, methyl silicone varnish, methyl phenyl silicone varnish, *etc.*) or the like, and a preferred example of silicone is KM-740 (manufactured by Shin-Etsu Chemical).

Among the infusion preparation of the present invention, in particular an infusion preparation showing alkalinity may occasionally undergo generation of insoluble allotrio when stored in a container made of glass material. When such infusion preparation is charged into a container for infusion made of glass material, generation of insoluble allotrio can be suppressed by coating the inner surface of the container with silicones or by treating the inner surface with silicon dioxide (for

example, silicoat, *etc.*), and thus it is possible to provide an infusion preparation showing no problem in the generation of insoluble allotrio even under long-term storage. The silicone coating is carried out using the above-described silicones or silicone-based coating agents (for example, dimethyl silicone oil, methyl phenyl silicone oil, methyl hydrogen silicone oil, *etc.*), on the inner surfaces of such a container 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 in the occurrence of insoluble allotrio, and it is possible to provide a pharmaceutical preparation which has no problem in generation of insoluble allotrio even under long-term storage, without any treatment.

The infusion preparation of the present invention which is provided as charged in the above-described container for infusion can be directly administered, in a portion or in the whole amount, by intravenous drip administration to the veins of a patient. Furthermore, if desired, it is also possible to use the preparation as a mixture with other medicaments (for example, antibiotics, *etc.*) or in combination with them.

Application for medicaments:

The infusion preparation 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.*). 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.*), cerebrospinal diseases associated with infection (meningitis, pyocephalus, Creutzfeldt-Jakob disease, AIDS (HIV) dementia, *etc.*)) and the like. Furthermore, the present
5 medicament is useful as a nerve regeneration promoter, an S100 β increase inhibitor, or a nerve disorder improver. The infusion preparation of the present invention is intravenously administered into the living body under the purpose of treatment and/or prevention of the above-described diseases.

The daily dosage of the infusion preparation depends on the severity of the
10 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 it as an agent for treating neurodegenerative diseases 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-
15 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 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.
20 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 infusion preparation of the present invention may be also combined with other medicaments, for example, an anticonvulsant (for example, phenobarbital, mephobarbital, metharbital, primidone, phenytoin, ethotoin, trimethadione,
25 ethosuximide, acetylphenetride, carbamazepine, acetazolamide, diazepam, sodium valproate, *etc.*), an acetylcholinesterase inhibitor (for example, donepezil hydrochloride, TAK-147, rivastigmine, galantamine, *etc.*), a neurotrophic factor (for example, ABS-

31 33

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, argatroban, *etc.*), an antiplatelet drug (for example, aspirin, dipyridamole, ticlopidine hydrochloride, beraprost sodium, cilostazol, sodium ozagrel, *etc.*), a thrombolytic agent (for example, urokinase, 5 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.*), 25 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 fibrates-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, leteprinim, 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 cleaving enzyme, a squalene synthetase inhibitor, 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.

2/35

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.

Effects of the Invention:

The present invention provides an infusion preparation for continuous intravenous administration containing (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof, which has a pH appropriate for intravenous administration, and which does not require any preparative operation such as dissolution, dilution or the like at the time of use, and a process for producing the same.

Best Modes 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 of not departing from the scope of the present invention.

Example 1-1

Trisodium phosphate-dodecahydrate (7.08 kg), sodium chloride (18 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (4.0 kg) were added to water for injection, which was further added to give a total volume of 2000 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on an sterilizing filter (0.22 μ m membrane manufactured by Durapore), and the resulting solution was filled into fluid bags (100 mL, 250 mL and 500 mL). These filled containers were capped and then autoclaved (123°C, 15 minutes) to prepare the infusion preparations described in Table 1 below.

37 36

The dissolved state of each preparation was clear and colorless, and the pH was in the range of 5.0 to 9.0.

Table 1

	Formulation		
	1	2	3
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	200	500	1000
Trisodium phosphate-dodecahydrate (mg)	354	885	1770
Sodium chloride (mg)	900	2250	4500
Water for injection (in total) (mL)	100	250	500

5

Example 1-2

Trisodium phosphate-dodecahydrate (14.16 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (8.0 kg) were added to water for injection and dissolved therein. Sodium chloride (18 kg) was added to the resulting solution, and water for injection was further added to give a total volume of 2000 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on an sterilizing filter (0.22 µm membrane manufactured by Durapore), and the resulting solution was filled into fluid bags (100 mL, 250 mL and 500 mL). These filled containers were capped and then autoclaved (123°C, 15 minutes) to prepare the infusion preparations described in Table 2 below. The dissolved state of each preparation was clear and colorless, and the pH was in the range of 5.0 to 9.0.

10

15

Table 2

	Formulation		
	4	5	6
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	400	1000	2000
Trisodium phosphate-dodecahydrate (mg)	708	1770	3540
Sodium chloride (mg)	900	2250	4500
Water for injection (in total) (mL)	100	250	500

37

Example 2-1

Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (6.4 kg), sodium chloride (18 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (4.0 kg) were added to water for injection, which was further added to give a total volume of 2000 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on an sterilizing filter (0.22 µm membrane manufactured by Durapore), and the resulting solution was filled into fluid bags (100 mL, 250 mL and 500 mL). These filled containers were capped and then autoclaved (123°C, 15 minutes) to prepare the infusion preparations described in Table 3 below. The dissolved state of each preparation was clear and colorless, and the pH was in the range of 5.0 to 9.0.

Table 3

	Formulation		
	7	8	9
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	200	500	1000
Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (mg)	320	800	1600
Sodium hydroxide (mg)	41.2	103.0	206.0
Sodium chloride (mg)	900	2250	4500
Water for injection (in total) (mL)	100	250	500

Example 2-2

Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (12.8 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (8.0 kg) were added to water for injection and dissolved therein. Sodium chloride (18 kg) was added to the resulting solution, and water for injection was further added to give a total volume of 2000 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on an sterilizing filter (0.22 µm membrane manufactured by Durapore), and the resulting solution was filled into fluid bags (100 mL, 250 mL and 500 mL). These filled containers were capped and then autoclaved (123°C, 15 minutes) to prepare the infusion preparations described in Table 4 below.

The dissolved state of each preparation was clear and colorless, and the pH was in the range of 5.0 to 9.0.

Table 4

	Formulation		
	10	11	12
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	400	1000	2000
Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (mg)	640	1600	3200
Sodium hydroxide (mg)	82.4	206.0	412.0
Sodium chloride (mg)	900	2250	4500
Water for injection (in total) (mL)	100	250	500

5

Example 3-1

Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (12.8 kg), sodium chloride (18 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid-sodium salt (8.944 kg) were added to water for injection, which was further added to give a total volume of 2000 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on an sterilizing filter (0.22 µm membrane manufactured by Durapore), and the resulting solution was filled into fluid bags (100 mL, 250 mL and 500 mL). These filled containers were capped and then autoclaved (123°C, 15 minutes) to prepare the infusion preparations described in-Table 5 below. The dissolved state of each preparation was clear and colorless, and the pH was in the range of 5.0 to 9.0.

10

15

Table 5

	Formulation		
	13	14	15
(2R)-2-Propyloctanoic acid-sodium salt (mg)	447.2	1118.0	2236.0
Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (mg)	640	1600	3200
Sodium chloride (mg)	900	2250	4500
Water for injection (in total) (mL)	100	250	500

Example 3-2

Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (6.4 kg), sodium chloride (18 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid-sodium salt (4.472 kg) were added to water for injection, which was further added to give a total volume of 2000 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on an sterilizing filter (0.22 µm membrane manufactured by Durapore), and the resulting solution was filled into fluid bags (100 mL, 250 mL and 500 mL). These filled containers were capped and then autoclaved (123°C, 15 minutes) to prepare the infusion preparations described in Table 6 below. The dissolved state of each preparation was clear and colorless, and the pH was in the range of 5.0 to 9.0.

Table 6

	Formulation		
	16	17	18
(2R)-2-Propyloctanoic acid-sodium salt (mg)	223.6	559.0	1118.0
Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (mg)	320	800	1600
Sodium chloride (mg)	900	2250	4500
Water for injection (in total) (mL)	100	250	500

Example 4-1

Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (6.4 kg), glucose (100 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (4.0 kg) were added to water for injection, which was further added to give a total volume of 2000 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on an sterilizing filter (0.22 µm membrane manufactured by Durapore), and the resulting solution was filled into fluid bags (100 mL, 250 mL and 500 mL). These filled containers were capped and then autoclaved (123°C, 15 minutes) to prepare the infusion preparations described in Table 7 below. The dissolved state of each preparation was clear and colorless, and the pH was in the range of 5.0 to 9.0.

4/40

Table 7

	Formulation		
	19	20	21
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	200	500	1000
Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (mg)	320	800	1600
Sodium hydroxide (mg)	41.2	103.0	206.0
Glucose (g)	5.0	12.5	25.0
Water for injection (in total) (mL)	100	250	500

Example 4-2

5 Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (12.8 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (8.0 kg) were added to water for injection and dissolved therein. Glucose (100 kg) was added to the resulting solution, and water for injection was further added to give a total volume of 2000 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on an sterilizing filter (0.22 µm membrane
10 manufactured by Durapore), and the resulting solution was filled into fluid-bags (100 mL, 250 mL and 500 mL). These filled containers were capped and then autoclaved (123°C, 15 minutes) to prepare the infusion preparations described in Table 8 below. The dissolved state of each preparation was clear and colorless, and the pH was in the range of 5.0 to 9.0.

15

Table 8

	Formulation		
	22	23	24
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	400	1000	2000
Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (mg)	640	1600	3200
Sodium hydroxide (mg)	82.4	206.0	412.0
Glucose (g)	5.0	12.5	25.0
Water for injection (in total) (mL)	100	250	500

41

Industrial Applicability

The present invention relates to an infusion preparation for continuous intravenous administration containing (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof; which has a pH appropriate for intravenous administration, and which does not require
5 any preparative operation such as dissolution, dilution or the like at the time of use. The infusion preparation of the present invention is an excellent infusion preparation which is resistant to fluctuations of pH, which does not present the risk of clouding when jointly used with other medicaments or administered to blood containers of a patient, and which can be used safely, and thus it is applicable as a medicament.

CLAIMS

42

1. An infusion preparation comprising (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof and a basic metal ion.
2. The infusion preparation according to claim 1, which comprises at least one selected from a metal salt of phosphoric acid, a metal salt of carbonic acid, a metal salt of sulfurous acid, a metal salt of organic sulfonic acid and a metal salt of organic C2-6 carboxylic acid as a source of the basic metal ion, and optionally further comprises a metal hydroxide.
3. The infusion preparation according to claim 1, which further comprises one or at least two selected from (i) electrolytes, (ii) saccharides, (iii) vitamins and (iv) protein amino acids.
4. The infusion preparation 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 infusion preparation according to claim 2, 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.

43
~~44~~

6. The infusion preparation according to claim 2, which comprises sodium hydroxide and/or potassium hydroxide, and further comprises at least one selected from disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate, sodium hydrogen carbonate, sodium hydrogen sulfite, dipotassium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, potassium hydrogen carbonate and potassium hydrogen sulfite, as sources of the basic metal ion.

7. The infusion preparation according to claim 1, which has a pH of about 5.0 to about 9.0.

8. The infusion preparation according to claim 1, which comprises about 0.1 to about 20 mg of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof per mL.

9. A container for infusion which is filled with the infusion preparation depicted in claim 8 at about 50 mL, about 100 mL, about 200 mL, about 250 mL, about 500 mL or about 1,000 mL per one unit.

10. The infusion preparation 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 as a source of the basic sodium ion, and optionally further comprises sodium hydroxide, as a source(s) of the basic sodium ion; and has a pH of about 5.0 to about 9.0.

11. The infusion preparation according to claim 10, which further comprises 0.9% (w/v) sodium chloride.

~~44~~ 44

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

14. A process for producing an infusion preparation 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, a metal salt of sulfurous acid, a metal salt of organic sulfonic acid and a metal salt of C2-6 organic acid, and optionally metal hydroxide in an aqueous medium 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; diluting the prepared solution with one or at least two selected from (i) electrolytes, (ii) saccharides, (iii) vitamins and (iv) protein amino acids to thereby adjust the concentration of (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof in the solution to about 0.1 to about 20 mg/mL; and filling a container for infusion with the diluted solution.

15. 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 infusion preparation according to claim 1 to a mammal.

~~2/6~~ 45

16. Use of the infusion preparation 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.

4X 46

ABSTRACT

The present invention relates to an infusion preparation which is useful for neurodegenerative diseases, which comprises (2R)-2-propyloctanoic acid or a salt thereof and a basic metal ion which is supplied from a metal salt or a metal hydroxide of weak acid, 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, and optionally further comprises other infusion components. The infusion preparation of the present invention is has a pH appropriate for intravenous administration, and is useful for intravenous administration since it does not require any preparative operation such as dissolution, dilution or the like at the time of use.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014896

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/20, 9/08, 47/02, A61P25/28

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.Cl.⁷ A61K31/20, 9/08, 47/02, A61P25/28

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.
Y	WO 03/007992 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 January, 2003 (30.01.03), Particularly, example 1; page 10, lines 1 to 3 & EP 1415668 A1 & US 2004/0176347 A1	1-14,16
Y	JP 8-53351 A (Sagami Chemical Research Center), 27 February, 1996 (27.02.96), Particularly, Par. No. [0016] (Family: none)	1-14,16
Y	JP 7-82146 A (Sagami Chemical Research Center), 28 March, 1995 (28.03.95), Par. No. [0009] (Family: none)	1-14,16

☒ 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

"P" 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 October, 2004 (29.10.04)Date of mailing of the international search report
16 November, 2004 (16.11.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014896

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Written and edited by Sadasuke OKANO, "Shin Yakuzaigaku Soron Kaitai Dai 3 Ban", pages 322 to 331, 10 April, 1987 (10.04.87), publisher HANZANDO Co., Ltd.	1-14,16
A	JP 2002-97258 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 April, 2002 (02.04.02), Full text & EP 1174131 A1 & US 2002/0032185 A1	1-14,16
A	JP 7-316092 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 December, 1995 (05.12.95), Full text & EP 632008 A1 & JP 9-118644 A & JP 10-204023 A & JP 10-324626 A & US 2003/0096802 A1	1-14,16
A	JP 7-285911 A (New Japan Chemical Co., Ltd.), 31 October, 1995 (31.10.95), Full text (Family: none)	1-14,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014896

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.: 15

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 15 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:

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014896

Concerning the "basic metal ion" as described in claim 1, the case wherein the basic metal ion is supplied from a sodium phosphate such as trisodium phosphate or disodium monohydrogenphosphate is exclusively supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning within PCT Article 5.

Such being the case, the search was made on the part which is supported by the description and disclosed therein, namely, the case wherein the basic metal ion is supplied from a sodium phosphate.

X 51

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

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



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

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/032538 A1

- | | |
|---|--|
| <p>(61) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/20, 9/08, 47/02; A61P 25/28</p> <p>(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/JP2004/014896</p> <p>(22) Fecha de Presentación Internacional:
1 de octubre de 2004 (01.10.2004)</p> <p>(25) Lenguaje de entrega: Japonés</p> <p>(26) Lenguaje de Publicación: Japonés</p> <p>(30) Datos de la Prioridad:
2003-315125 10 de marzo de 2003 (10.03.2003) JP</p> <p>(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD [JP/JP]; 541-8528, Osaka (JP)</p> <p>(72) Inventores; e</p> <p>(75) Inventores/solicitantes (solo para US): SUDOH, Masao [JP/JP]; 618-8585 Osaka (JP). TANIKAWA, Seichi [JP/JP]; 618-8585 Osaka (JP)</p> <p>(74) Agente: OHIE, Kunihisa; 103-0013, Tokio, (JP).</p> | <p>(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, MZ, NO, 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.</p> <p>(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), Eurosalática (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).</p> <p>Publicado:
— con el informe de búsqueda internacional.</p> <p>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</p> |
|---|--|

(54) Título: PREPARACION DE INFUSION QUE COMPRENDE ÁCIDO (2R)-2-PROPILOCTANOICO COMO UN INGREDIENTE ACTIVO

(57) Resumen: Una preparación de infusión la cual contiene ácido (2R)-2-propiloctanoico o su sal útil en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y un ión de metal básico proporcionado por la sal de dicho metal o un hidróxido metálico preferiblemente en una cantidad de alrededor de 1 a 5 equivalentes por equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o su sal opcionalmente junto con otro(s) componente(s) de infusión. Esta preparación de infusión tiene un valor de pH apropiado para la administración intravenosa y es útil en administración intravenosa continua sin necesidad de tratamiento previo alguno tal como una dilución antes del uso.

PREPARACIÓN DE INFUSIÓN QUE COMPRENDE ÁCIDO (2R)-2-PROPILOCTANOICO COMO UN INGREDIENTE ACTIVO

Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación de infusión para administración intravenosa continua que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, el cual es útil como un agente para tratar y/o prevenir enfermedades neurodegenerativas incluyendo infarto cerebral, y un procedimiento para producir el mismo.

10

Técnica anterior

15 Típicamente, los pacientes con apoplejía cerebral se llevan a los hospitales sólo después de caer inconscientes, debido a infarto cerebral o hemorragia cerebral y estos pacientes deben recibir inevitablemente tratamiento mientras están inconscientes. Por lo tanto, un medicamento administrado para el tratamiento de tal enfermedad es preferiblemente una preparación adecuada para administración parenteral, tal como una inyección. Particularmente, en una expectativa de rápida expresión del efecto, es preferiblemente una inyección para administración intravenosa. En 20 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.

25 Sin embargo, en el uso de una inyección que se proporciona en forma de viales, ampollas, jeringuillas prerrellenadas o similares, aparte del caso donde una disolución inyectable que tiene una alta concentración se inyecta directamente a un paciente intravenosamente, cuando la inyección se está diluyendo una vez en un medio tal como una disolución de infusión, y después se inyecta continuamente por medio de un goteo intravenoso, se necesita manipulación, tal como una inyección de la misma dentro de la 30 disolución de infusión disolviendo una pluralidad de viales en el medio de conformidad con la dosificación, o similar, y así tal acción es bastante molesta para un miembro del personal sanitario. Además, estas acciones pueden resultar en mala práctica médica, tal como cometer un error en la preparación de la dosificación y empeorar subsiguientemente la afección del 35 paciente, o similares. Por lo tanto, una preparación farmacéutica inyectada por medio de goteo intravenoso se proporciona preferiblemente en el estado de estar preliminarmente disuelta en la disolución de la infusión, es decir, como una preparación de infusión.

24
53

Mientras tanto, se han reportado 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 nerviosas del cerebro incluyendo apoplejía cerebral, las inyecciones descritas a continuación.

Se conoce que se utiliza como una inyección, un derivado del ácido pentanoico el cual es útil como un medicamento para la mejora de la función cerebral, en mezcla con al menos un agente inerte acuoso diluido (agua destilada para inyección, disolución salina, etc.) o por lo menos un agente diluyente inerte no acuoso (propilenglicol, polietilenglicol, etc.). (ver, por ejemplo, las descripciones de EP 632 008 y EP 1 174 131). Estas publicaciones describen que una inyección puede comprender adicionalmente auxiliares tales como un conservante, un agente humectante, un emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante y una sustancia ayudante de solubilización.

Sin embargo, no hay comunicación específica hasta el momento sobre una preparación de infusión para administración intravenosa continua, que comprenda ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo disuelta preliminarmente en la disolución de infusión.

Descripción de la Invención

Los inventores de la presente invención han llevado a cabo una investigación en varios caminos usando ácido (2R)-2-propiloctanoico, y como un resultado, encontraron que es preferible administrar el compuesto no por administración por inyección intravenosa rápida, sino en forma de una disolución, es decir, mediante administración intravenosa continua por medio de un goteo intravenoso.

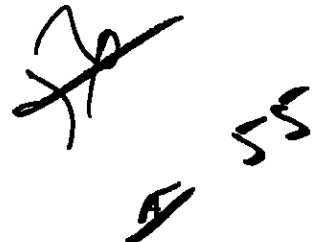
Así, el propósito de la presente invención es proporcionar una preparación de infusión para administración intravenosa continua que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, la cual tiene un pH apropiado para administración intravenosa, y la cual no requiere ninguna operación preparativa tal como disolución o dilución en el tiempo de uso, y un proceso para producir la misma.

Los inventores han llevado a cabo una investigación extensiva, y, como resultado, han encontrado que el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, el cual es útil como un agente terapéutico o un agente profiláctico para diversas enfermedades nerviosas del cerebro incluyendo

apoplejía cerebral, se puede preparar solo o disuelto en un disolvente acuoso de acuerdo con la solubilidad respectiva correspondiente y se puede preparar como una preparación de infusión para administración intravenosa continua del mismo. Sin embargo, la preparación de infusión que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo preparada en esta forma se encontró que sufría enturbiamiento con ligeras fluctuaciones de pH, por ejemplo, un cambio a más ácido. Como tales, hay problemas en aplicar realmente a un paciente una preparación de infusión la cual es sensible a las fluctuaciones del pH de la disolución, conduciendo a un cambio tal como enturbiamiento. Es decir, existe de hecho el riesgo de enturbiamiento de la preparación, en la preparación de una inyección que se pueda administrar a un paciente, mediante manipulación directa de un miembro del personal sanitario, para el uso combinado con otros agentes, o durante la acción de la administración intravascular a un paciente. Los inventores han llevado a cabo una investigación adicional, y como resultado, han encontrado que es posible proporcionar una preparación de infusión para la administración intravenosa continua la cual tiene un pH apropiado para la administración intravenosa y es resistente a fluctuaciones de pH, permitiendo la coexistencia de iones metálicos básicos mediante adición de una cierta cantidad de sal metálica de ácido débil tal como fosfato trisódico o carbonato sódico. Los inventores han llevado a cabo una investigación más específica basada en este hallazgo para realizar la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a lo siguiente:

- (1) Una preparación de infusión que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y un ión metálico básico.
- (2) La preparación de infusión de acuerdo con la (1) anterior, la cual comprende al menos una sal seleccionada de una sal metálica de ácido fosfórico, una sal metálica de ácido carbónico, una sal metálica de ácido sulfuroso, una sal metálica de ácido sulfónico orgánico y una sal metálica de ácido carboxílico C_{2-8} como una fuente del ión metálico básico, y opcionalmente comprende adicionalmente un hidróxido metálico.
- (3) La preparación de infusión de acuerdo con la (1) anterior, la cual comprende uno o al menos dos ingredientes seleccionados de (i) electrolitos, (ii) sacáridos, (iii) vitaminas y (iv) aminoácidos de proteína.
- (4) La preparación de infusión de acuerdo con la (1) anterior, 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.



- (5) La preparación de infusión de acuerdo con la (2) anterior, 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, 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.
- 10 (6) La preparación de infusión de acuerdo con la (2) anterior, la cual comprende hidróxido sódico y/o hidróxido potásico, y comprende adicionalmente al menos un ingrediente seleccionado de hidrógeno fosfato disódico, dihidrógeno fosfato sódico, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno sulfito sódico, hidrógeno fosfato de dipotasio, dihidrógeno fosfato de potasio, hidrógeno carbonato de potasio e hidrógeno sulfito de potasio, como fuentes del ión metálico básico.
- 15 (7) La preparación de infusión de acuerdo con la (1) anterior, la cual tiene un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 9,0.
- (8) La preparación de infusión de acuerdo con la (1) anterior, la cual comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo por ml.
- 20 (9) Un recipiente para infusión el cual se rellena con la preparación de la infusión representada en la (8) anterior a aproximadamente 50 ml, aproximadamente 100 ml, aproximadamente 200 ml, aproximadamente 250 ml, aproximadamente 500 ml, o aproximadamente 1.000 ml, por una unidad.
- 25 (10) La preparación de infusión de acuerdo con la (1) anterior, la cual comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes del ión 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, como una fuente o fuentes del ión sódico-básico; y tiene un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 9,0.
- 30 (11) La preparación de infusión de acuerdo con la (10) anterior, la cual comprende 0,9% (p/v) de cloruro sódico.
- 35 (12) La preparación de infusión de acuerdo con la (1) anterior, en la que la sal del ácido (2R)-2-propiloctanoico es una sal sódica o una sal de aminoácido natural básico.

~~27~~ 56

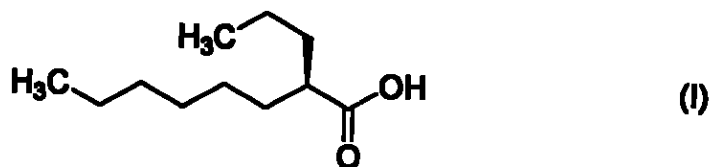
(13) La preparación de infusión de acuerdo con la (1) anterior, la cual es un agente para prevenir y/o tratar enfermedades neurodegenerativas, trastornos nerviosos o enfermedades que necesitan regeneración nerviosa.

(14) 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 sales seleccionadas de una sal metálica de ácido fosfórico, una sal metálica de ácido carbónico, una sal metálica de ácido sulfuroso, una sal metálica de ácido orgánico sulfónico y una sal metálica de ácido orgánico C₂₋₆, y opcionalmente hidróxido metálico en un medio acuoso para preparar de este modo una disolución 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; diluir la solución preparada con uno o al menos dos ingredientes seleccionados de (i) electrolitos, (ii) sacáridos, (iii) vitaminas y (iv) aminoácidos de proteína para de este modo ajustar la concentración de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en la disolución de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml; y cargar un recipiente para infusión con la disolución diluida.

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

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

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



en el que representa configuración β.

La sal del ácido (2R)-2-propiloctanoico es preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable. La sal farmacéuticamente aceptable es

X6
57

preferiblemente una sal no tóxica soluble en agua. 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. La sal con una base inorgánica es
5 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. La sal con una base orgánica es preferiblemente, por ejemplo, una sal con alquilamina (por ejemplo, metilamina, dimetilamina, trimetilamina,
10 trietilamina, etc.), amina heterocíclica (por ejemplo, piridina, picolina, piperidina, etc.), alcanolamina (por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etc.), dicitclohexilamina, N,N'-dibencil-etilenodiamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, tris(hidroximetil)metilamina, N-metil-D-glucamina o similares. La sal con un aminoácido natural básico no
15 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 sal de aminoácido natural básico, y se prefiere particularmente
20 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, subproductos, disolventes, materiales de inicio, etc. los cuales se originan a
25 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 de las impurezas contenidas, pero los contenidos son preferiblemente, por
30 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 0,2% en peso o menos para agua, respectivamente.

35 El ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo se puede preparar mediante procedimientos conocidos por sí mismos, por ejemplo, los procedimientos descritos en los documentos EP 0632008, el panfleto de WO99/58513, el panfleto de WO 00/48982, la descripción de JP 3032447

34 58
1

(número de registro), la descripción de JP 3084345 (número de registro), o mediante combinaciones apropiadas de tales métodos.

La preparación de infusión de la presente invención incluye todas las preparaciones líquidas para inyección continua en el vaso sanguíneo, preferiblemente venas. Tal preparación de infusión puede ser, por ejemplo, una preparación de infusión acuosa en la cual el medio es sustancialmente agua, o una emulsión de agua en aceite tipo preparación de infusión tal como un fluido graso, el cual se usa en los procedimientos de alimentación intravenosa tales como el método de sobrealimentación y un método de nutrición parenteral total. Se prefiere como la preparación de infusión de la presente invención una preparación de infusión acuosa la cual se puede administrar intravenosamente a través de las venas periféricas.

La preparación de infusión de la presente invención comprende un ión metálico básico además del ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo que es el ingrediente activo.

En la descripción, el término "ión metálico básico" significa un ión metálico suplementado con un compuesto metálico en una disolución acuosa, y preferiblemente un ión metálico suplementado mediante un compuesto metálico que es básico en una disolución acuosa. 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 incluso 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 alifáticos C₂₋₆, ácidos dicarboxílicos alifáticos C₂₋₆ o ácidos 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 sódico, hidrógeno sulfito sódico, 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, trifluorometanosulfonato 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 C2-8: 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, acetiltriptófano 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, pirosulfito de potasio, pirosulfito de sodio, metanosulfobenzoato de sodio, benzoato de sodio, pirrolinato de sodio, aspartato de potasio, glutamato de potasio, acetiltriptófano 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.

35 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, una sal metálica de ácido sulfónico orgánico, una sal metálica de

64 60

ácido orgánico C₂₋₆, y más preferiblemente por ejemplo, sales metálicas de ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido sulfuroso o similares. Se prefieren en particular, 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 preparación de infusión 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 disolución 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 especificación de la presente invención, el hidróxido metálico para usar en la invención 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. Tal hidróxido metálico se mezcla en el estado de disolución o en el estado sólido. Además, el hidróxido metálico se puede usar en combinación de dos o más compuestos, si es necesario.

En la preparación de infusión 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. Es posible preparar una composición farmacéutica de la presente invención la cual es resistente al cambio 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-

~~18~~ 61

propiloctanoico o una sal del mismo. Específicamente, por ejemplo, en una preparación de infusión 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 disolución acuosa, a hidrógeno fosfato disódico y adicionalmente a dihidrógeno fosfato sódico. Cuando tales sustancias coexisten en equilibrio en la composición acuosa, la composición de la invención alcanza una capacidad tamponante adecuada. En otra realización, una composición 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. El hidróxido de sodio y/o hidrógeno fosfato disódico, según intercambian iones de sodio en la disolución 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 disolución acuosa, o en un estado que se aproxima al estado primero, y va a existir en equilibrio, y así presenta una capacidad tamponante apropiada. Así, con respecto a la preparación de infusión 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 tampón basado en fosfato monobásico-fosfato dibásico, o un tampón basado en carbonato-hidrógeno carbonato, tal que la preparación de infusión de la presente invención puede alcanzar la capacidad tamponante.

En la preparación de infusión de la presente invención, los compuestos metálicos descritos anteriormente, es decir, las sales metálicas de ácidos débiles o hidróxidos metálicos, se pueden usar solos o en combinación como la fuente de los iones metálicos básicos, pero preferiblemente se usa al menos una sal metálica de ácido débil. Cuando se usa al menos una sal metálica de ácido débil, la preparación de infusión de la presente invención puede retener la capacidad tamponadora frente a las fluctuaciones de pH.

En la preparación de infusión de la presente invención, el contenido del compuesto metálico anteriormente descrito (sal metálica de ácidos débiles, hidróxido metálico o similares) no está particularmente limitado, pero será preferible que el contenido de ión metálico básico

67 ✓ 62

5 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 mismo.

10 La preparación de infusión de la presente invención puede contener adicionalmente, además de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal como el ingrediente activo y sustancias como la fuente del ión básico metálico, uno de al menos dos ingredientes seleccionados de electrolitos, glúcidos, vitaminas, aminoácidos de proteínas, emulsiones grasas y similares. Preferiblemente, contiene uno o al menos dos ingredientes seleccionados de electrolitos, sacáridos, vitaminas, aminoácidos de proteína y similares. Los componentes ejemplificados en lo siguiente como los electrolitos incluyen algunos componentes los cuales son idénticos a los
15 componentes descritos como las sales metálicas de ácidos débiles en lo anterior. Sin embargo, los componentes y contenidos de los mismos como se describe más adelante, como los electrolitos, significan aquellos requeridos para el mantenimiento de las funciones biológicas del balance electrolítico en los fluidos corporales, y el propósito de la adición de los
20 mismos es diferente de aquel de las sales metálicas de ácidos débiles descritas anteriormente como la fuente de iones metálicos básicos. Por lo tanto, la preparación de infusión de la presente invención puede contener adicionalmente, además de las sales metálicas de ácidos débiles anteriormente descritas, componentes idénticos a estos como los electrolitos.

25 Ejemplos de los electrolitos incluyen cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro cálcico, lactato sódico, dihidrógeno fosfato sódico, carbonato de magnesio y similares, y los ejemplos de los sacáridos incluyen glucosa, fructosa, sorbitol, manitol, dextrano y similares. Además, los ejemplos de las vitaminas pueden incluir vitamina B1, vitamina C y similares, y ejemplos de los aminoácidos de proteína pueden incluir aminoácidos
30 esenciales (por ejemplo, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, etc.), aminoácidos no esenciales (por ejemplo, arginina, histidina, ácido aminoacético, ácido aspártico, ácido glutámico, alanina, cisteína, prolina, serina, tirosina, etc.) y similares. Estos
35 componentes opcionales se pueden usar solos o en combinación, a cualesquiera concentraciones.

Otras sustancias preferidas las cuales pueden estar contenidas también en la preparación de la infusión de la presente invención además de

ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo el cual es el ingrediente activo son, por ejemplo, cloruro sódico, glucosa y similares.

Como los contenidos de estas sustancias, en el caso de cloruro sódico, por ejemplo, son preferiblemente equivalentes a aquellos de la disolución salina, es decir, 0,9% (p/v), y en el caso de glucosa, por ejemplo, son preferiblemente equivalentes a aquellos de una disolución de azúcar usada convencionalmente para una infusión, es decir, 5 a 70% (p/v), y, por ejemplo en particular preferiblemente 5% (p/v) y 10% (p/v).

Los electrolitos, sacáridos, vitaminas y aminoácidos de proteína se detallan más adelante en detalle.

Para los electrolitos, es posible usar diversas sales solubles en agua las cuales se usan convencionalmente en infusión. Por ejemplo, es posible usar las sales solubles en agua (por ejemplo, cloruro, sulfato, acetato, gluconato, lactato, etc.) de diversos componentes inorgánicos (por ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforo, etc.), los cuales son necesarios en el mantenimiento de las funciones biológicas y el balance electrolítico en los fluidos corporales. Tal sal soluble en agua puede ser un solvato tal como hidrato.

Las sales solubles en agua para proporcionar los componentes inorgánicos descritos anteriormente incluyen, por ejemplo, sodio: por ejemplo, cloruro sódico, lactato sódico, acetato de sodio, sulfato de sodio, glicerofosfato de sodio, etc.; potasio: por ejemplo, cloruro potásico, lactato de potasio, acetato de potasio, sulfato de potasio, glicerofosfato de potasio, etc.; calcio: por ejemplo, cloruro cálcico, lactato de calcio, acetato de calcio, glicerofosfato de calcio, gluconato de calcio, pantotenato de calcio, etc.; y magnesio: por ejemplo, sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, lactato de magnesio, acetato de magnesio, glicerofosfato de magnesio, etc. Los ésteres de ácido fosfórico de glúcidos o las sales de los mismos se usan como la fuente de fósforo. Ejemplos específicos incluyen ácido glicerofosfórico, manitol-1-fosfato, sorbitol-1-fosfato, glucosa-6-fosfato, fructosa-6-fosfato, manosa-6-fosfato y similares. Además, las sales de estos ésteres son preferiblemente las sales de metales alcalinos tales como las sales de sodio, las sales de potasio y similares. Más específicamente, se prefieren la sal sódica y la sal potásica del ácido glicerofosfórico.

Los contenidos de los electrolitos no están particularmente limitados, pero los contenidos en aproximadamente 1 litro de la preparación de infusión de la presente invención pueden ser, por ejemplo, sodio: preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 154

64
13

5 miliequivalentes; potasio: preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 35 miliequivalentes; calcio: preferiblemente de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 miliequivalentes; magnesio: preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 miliequivalentes; ácido fosfórico: preferiblemente de 3 a aproximadamente 18 miliequivalentes, o similares.

10 Para los sacáridos, aquellos que se usan convencionalmente en diversas disoluciones se pueden usar sin limitación particular. Ejemplos incluyen monosacáridos tales como glucosa y fructosa; disacáridos tales como maltosa; polialcoholes tales como glicerol; alcoholes de azúcares tales como xilitos, sorbitol y manitol; y dextranos tales como dextrano 40 y dextrano 80. Estos se pueden usar solos o se pueden usar también en combinación de dos o más. Los contenidos de los sacáridos no están particularmente limitados, pero son preferiblemente, por ejemplo, de 15 aproximadamente 50 a aproximadamente 500 g en aproximadamente 1 litro de la preparación de infusión de la presente invención.

20 Como las vitaminas, se pueden usar sin limitación particular diversas vitaminas, incluyendo tanto las vitaminas solubles en agua como las vitaminas solubles en grasas. Los ejemplos incluyen vitamina A, provitamina A, vitamina D, provitamina D, vitamina E, vitamina K, vitamina B1, vitamina B2, niacina, grupo vitamina B6, ácido pantoténico, biotina, mioinositol, colina, ácido fólico, vitamina B12, vitamina C, vitamina P, vitamina U y similares.

25 Tras la adición de estas vitaminas, se pueden usar las preparaciones de vitaminas comercialmente disponibles las cuales contienen diversas vitaminas. Tales preparaciones incluyen, por ejemplo, "Multamin" (marca registrada) (nombre registrado; elaborado por Sankyo) o similares. Los contenidos de vitaminas no están particularmente limitados, pero los contenidos con respecto a 1 litro de la preparación de infusión de la presente invención pueden ser, por ejemplo, como sigue: vitamina A: preferiblemente 30 de aproximadamente 2300 a aproximadamente 3300 IU; vitamina D: preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 IU; vitamina E: preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 70 mg; vitamina K: preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 mg; vitamina B1: preferiblemente de aproximadamente 35 1,0 a aproximadamente 50 mg; vitamina B2: preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 mg; grupo vitamina B6: preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg; ácido pantoténico: preferiblemente de aproximadamente 4,5 a aproximadamente

~~10~~ 65
14

15 mg; biotina: preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 300 μ g; ácido fólico: preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 μ g; vitamina B12: preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 μ g; vitamina C: preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 500 mg, y similares. La
5 preparación de infusión de la presente invención puede contener también niacina, mioinositol, colina, vitamina P, vitamina U o similares, si es necesario.

10 Como los aminoácidos de proteína, diversos aminoácidos de proteína (aminoácidos esenciales, aminoácidos no esenciales) los cuales se contienen en disoluciones convencionales de aminoácidos para alimentación y para el suministro de la fuente de nitrógeno se pueden usar sin limitación particular.

15 Ejemplos incluyen L-isoleucina, L-leucina, L-valina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-treonina, L-triptófano, L-arginina, L-histidina, glicina, L-alanina, L-prolina, L-ácido aspártico, L-serina, L-tirosina, L-ácido glutámico, L-cisteína y similares.

20 Los aminoácidos de proteína no se usan necesariamente en forma de aminoácidos libres, y se pueden usar en forma de sales de ácidos inorgánicos (clorhidrato de L-lisina, etc.), sales de ácidos orgánicos (acetato de L-lisina, malato de L-lisina, etc.), ésteres hidrolizables *in vivo* (éster metílico de L-tirosina, éster metílico de L-metionina, éster etílico de L-metionina, etc.), forma N-sustituida (N-acetil-L-triptófano, N-acetil-L-cisteína, N-acetil-L-prolina, etc.) o similares.

25 Además, se pueden usar en la forma de dipéptidos en los cuales aminoácidos de las mismas especies o de diferentes especies están unidos por enlaces peptídicos (L-tirosil-L-tirosina, L-alanil-L-tirosina, L-arginil-L-tirosina, L-tirosil-L-arginina, etc.) o similares.

30 Las proporciones de mezcla de tales aminoácidos de proteína no están particularmente limitados, y preferiblemente se hace uso típicamente de aquellas mezclas que tienen diversas relaciones de aminoácidos esenciales a aminoácidos no esenciales (llamadas "relación E/N") o que tienen diversas relaciones de aminoácidos esenciales a aminoácidos
35 totales (llamadas "relación E/T"), o aquellas mezclas que contienen cantidades apropiadas de aminoácidos ramificados teniendo en cuenta las relaciones con respecto a los aminoácidos esenciales o aminoácidos no esenciales, de acuerdo a los índices convencionales (la prescripción de Vuj-N, la prescripción de FAO o la prescripción FAO/WHO basada en las

62/ 66

cantidades requeridas de los aminoácidos esenciales, o la prescripción basada en la razón de Fischer en la composición de aminoácidos en plasma sanguíneo).

Los contenidos de los aminoácidos de proteína no están particularmente limitados, pero los contenidos con respecto a 1 litro de la preparación de infusión de la presente invención pueden ser, por ejemplo, como siguen: L-isoleucina: preferiblemente de aproximadamente 1,8 a aproximadamente 12,5 g; L-leucina: preferiblemente de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 12,5 g; L-valina: preferiblemente de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 9,6 g; clorhidrato de L-lisina: preferiblemente de aproximadamente 2,6 a aproximadamente 22,3 g; L-metionina: preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 11,3 g; L-fenilalanina: preferiblemente de aproximadamente 1,8 a aproximadamente 12,8 g; L-treonina: preferiblemente de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 6,5 g; L-triptófano: preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7,0 g; clorhidrato de L-arginina: preferiblemente de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 14,5 g; clorhidrato de L-histidina: preferiblemente de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 8,1 g; glicina: preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 7,0 g; L-alanina: preferiblemente de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 8,2 g; L-prolina: preferiblemente de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 10,6 g; L-ácido aspártico: preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6,3 g; L-serina: preferiblemente de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 5,0 g; L-tirosina: preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,6 g; ácido L-glutámico: preferiblemente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 6,5 g; L-cisteina: preferiblemente de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 1,5 g; y similares.

La preparación de infusión de la presente invención puede contener adicionalmente elementos de rastro tales como el electrolito. El término "elementos de rastro" como se usa en el presente documento significa elementos que mejoran diversos síntomas de deficiencia los cuales pueden tener lugar llevando a cabo terapia de infusión, en particular en la terapia de sobrealimentación, en un paciente.

Ejemplos de tales elementos de rastro incluyen hierro, cobre, cinc, manganeso, yodo, selenio, molibdeno, cromo, flúor o similares. Estos elementos de rastro se pueden usar como una especie individual o en combinación de dos o más especies, dependiendo de la afección del

62
67

paciente. Los contenidos de los elementos de rastro no están particularmente limitados, pero los contenidos con respecto a 1 litro de la preparación de infusión de la presente invención pueden ser, por ejemplo, como sigue: hierro: preferiblemente de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 224 μmol , y más preferiblemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 70 μmol ; cobre: preferiblemente de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 55 μmol , y más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 μmol ; cinc: preferiblemente de aproximadamente 3,85 a aproximadamente 210 μmol , y más preferiblemente de aproximadamente 38,5 a aproximadamente 61,5 μmol ; manganeso: preferiblemente de 0 a aproximadamente 51 μmol , y más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 14,5 μmol ; selenio: preferiblemente de aproximadamente 0,025 a aproximadamente 5,0 μmol , y más preferiblemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,5 μmol ; yodo: preferiblemente de 0 a aproximadamente 11 μmol , y más preferiblemente de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,1 μmol ; y similares.

La preparación de infusión de la presente invención puede contener también otros elementos tales como cromo, molibdeno, cobalto y fluorina, si es necesario. Estos elementos de rastro se incorporan a la preparación de la infusión de la presente invención disolviendo compuestos solubles en agua que comprenden estos elementos en agua para inyección de otros componentes acuosos.

Ejemplos de los compuestos solubles en agua los cuales sirven como las fuentes de los elementos respectivos son como sigue: fuente de hierro: sulfato de hierro, cloruro ferroso, cloruro férrico, gluconato de hierro, etc.; fuente de cobre: sulfato de cobre, etc.; fuente de cinc: sulfato de cinc, cloruro de cinc, gluconato de cinc, lactato de cinc, acetato de cinc, etc.; fuente de manganeso: sulfato de manganeso, etc.; y similares. Además, yodo, selenio, molibdeno, cromo, flúor y similares se pueden incorporar también en la preparación de infusión de la presente invención usando compuestos solubles en agua de los mismos.

Además, los elementos de rastreo anteriormente descritos también se pueden incorporar a la preparación de infusión de la presente invención usando preparaciones comercialmente disponibles que comprenden una pluralidad de elementos de rastro. Ejemplos específicos de productos comercialmente disponibles son "Mineralin" (marca registrada) (nombre comercial; elaborado por Nihon Pharmaceutical/Takeda Pharmaceutical) y "Elemenmic" (marca registrada) (nombre comercial; elaborado por Ajinomoto

Pharma) que comprende hierro, cobre, cinc, manganeso y yodo, o "Parmirin" (marca registrada) (nombre comercial; elaborado por Nihon Pharmaceutical/Takeda Pharmaceutical) y "Elemate" (marca registrada) (nombre comercial; elaborado por Ajinomoto Pharma) que comprende hierro, cobre, cinc y yodo.

La preparación de infusión de la presente invención puede contener adicionalmente emulsiones grasas. Para las emulsiones grasas, es preferible usar una emulsión de aceite-en-agua preparada dispersando grasas en agua usando agentes emulsionantes. La formulación de emulsiones grasas puede llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales. Cualesquiera grasas que se conozcan por ser comestibles se pueden usar como las grasas sin limitación particular.

Las grasas preferidas incluyen, por ejemplo, una de al menos dos grasas seleccionadas del grupo constituido por aceites vegetales (por ejemplo, aceite de soya, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de coco, aceite de perilla púrpura, aceite de perilla, etc.), aceite de pescado (por ejemplo, aceite de hígado de bacalao, etc.), triglicérido de cadena media (por ejemplo, Panasate (nombre comercial; elaborado por NOF), ODO (nombre comercial; elaborado por The Nisshin Oil Mills), etc.), y triglicéridos sintéticos (por ejemplo, triglicéridos de composiciones convencionales tales como 2-linoleoil-1,3-dioctanoilglicerol (8L8), 2-linoleoil-1,3-didecanoilglicerol (10L10), etc., o lípidos estructurales, etc.).

Para emulsionantes preferidos pueden ser cualesquiera emulsionantes, siempre que se usen en como en las preparaciones farmacéuticas. Los emulsionantes incluyen, por ejemplo, uno o al menos dos emulsionantes seleccionados del grupo constituido por fosfolípidos de yema de huevo, fosfolípidos hidrogenados de yema de huevo, fosfolípidos de soya, fosfolípidos hidrogenados de soya, y tensioactivos no iónicos (por ejemplo, Pluronic F68 (elaborado por Asahi Denka Co., Ltd.), HCO-60 (elaborado por Nihon Chemical), etc.).

Una emulsión grasa particularmente preferible es una emulsión grasa que usa aceite de soya como la grasa y fosfolípidos de yema de huevo como el emulsionante. Los contenidos de las emulsiones grasas no están limitados particularmente, pero por ejemplo, están en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g para grasas y se prefieren de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 12 g para emulsionantes por litro de la preparación de infusión de la presente invención.

Un ejemplo apropiado de la preparación de infusión de la presente invención es, por ejemplo, una preparación de infusión 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; comprende al menos un ingrediente seleccionado 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 preferidas de ácido fosfórico incluyen, por ejemplo, fosfato de trisodio, 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 los mismos; y las sales metálicas preferidas de ácido sulfuroso incluyen, por ejemplo, sulfito sódico, hidrógeno sulfito sódico, o hidratos de los mismos. Las sales metálicas de estos ácidos que comprenden potasio en vez de sodio se prefieren también.

Además, los hidróxidos metálicos preferidos incluyen hidróxido sódico, 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 el 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 solo 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 deberían modificarse apropiadamente de acuerdo con el peso molecular del elemento. Los contenidos de las sales sódicas 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

7/ 19 70

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). En el caso de usar un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.) que comprende 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.), cae dentro del intervalo del peso del no-solvato como se describe anteriormente. Cuando se añade el hidróxido sódico y/o hidróxido de potasio, es preferible ajustar la cantidad de la sal metálica de ácido débil añadida apropiadamente mientras que se es cuidadoso para no dañar la capacidad tamponante y no salirse del intervalo preferible de pH.

Por ejemplo, en el caso de una preparación de infusión que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico, los ejemplos preferidos de la preparación de infusión que comprende hidróxido sódico y/o hidróxido de potasio incluye una preparación de infusión que comprende aproximadamente 1 equivalente del hidróxido sódico y/o hidróxido de potasio correspondiente y de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 equivalentes de la sal metálica correspondiente del ácido débil, por ejemplo, hidrógeno fosfato disódico, dihidrógeno fosfato sódico, hidrógeno carbonato sódico, hidrógeno sulfito sódico, hidrógeno fosfato dipotásico, dihidrógeno fosfato potásico, hidrógeno carbonato potásico, hidrógeno sulfito potásico o similares, tomando como referencia aproximadamente 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico.

Además, también es posible, añadiendo al menos una cierta cantidad de, por ejemplo, tris(hidroximetil)aminometano en vez de las sales metálicas anteriormente descritas de ácidos débiles, proporcionar una preparación de infusión que tiene el mismo efecto, es decir, proporcionar una preparación de infusión que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, la cual es resistente a la fluctuación de pH.

La preparación de infusión de la presente invención incluye todas de aquellas preparaciones de infusión que comprenden ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo e iones metálicos básicos (preferiblemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes del ión básico metálico 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 el cual es el ingrediente activo no está limitado, pero por ejemplo, una preparación de infusión contiene de

22
28 71

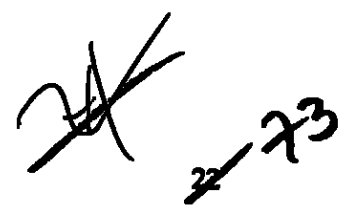
aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo el cual es el ingrediente activo, y preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg, por ml de la preparación, en términos de la cantidad de ácido (2R)-2-propiloctanoico.

Dado que la preparación de infusión de la presente invención es una preparación para administración intravenosa, la presión osmótica y el pH de la preparación se seleccionan preferiblemente dentro de los intervalos que no tienen efectos adversos sobre el cuerpo vivo. Tal intervalo de la presión osmótica puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 10, más preferiblemente de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 6, y en particular preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2, o similares. Además, el intervalo de pH puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 10,0, más preferiblemente de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 9,0, y en particular preferiblemente de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 9,0, o similares.

La preparación de la infusión de la presente invención se puede producir disolviendo ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en agua (por ejemplo, agua para inyección, etc.), si es necesario, junto con cada uno de los componentes descritos anteriormente. La disolución se puede llevar a cabo en cualquier orden. Además, se puede producir disolviendo ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo que tiene una concentración alta usando un diluyente acuoso tal como infusiones comercialmente disponibles, tales como infusiones complejas de aminoácido (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 Pharma), etc.), disoluciones de azúcar/electrolito/aminoácido para infusiones altas en calorías (por ejemplo, PNTWIN (elaborada por Ajinomoto Pharma), Unicaliq (elaborada por Terumo-Tanabe), etc.), infusiones de electrolito (por ejemplo, disolución salina, disolución de Ringer lactato (por ejemplo, Solita (elaborada por Shimizu), Solulact (elaborada por Terumo), Hartmann (elaborada por Koyabashi Seiyaku), Lactec (elaborada por Otsuka), etc.), disoluciones 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.), disoluciones de

Ringer acetato reforzadas con glucosa (por ejemplo, Veen-D (elaborada por Nikken Chemical), etc.), disoluciones de Ringer lactato reforzadas con sorbitol (por ejemplo Solita S (elaborada por Shimizu), Lactec G (elaborada por Otsuka), etc.), disoluciones de Ringer lactato reforzadas con maltosa (por ejemplo Solulact TMR (elaborada por Terumo), Potacol R (elaborada por Otsuka), etc.), disoluciones 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 (Nos. 1, 2, 3, 3-G, 4; elaborada por Shimizu), Physiosol (elaborada por Otsuka), Soldem (1, 2, 3, 4, 5, 6; elaborada por Terumo), etc.), disoluciones de 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.), disoluciones de azúcar/electrolito/aminoácido para infusiones altas en calorías (por ejemplo, PNTWIN (Nº. -1, -2, -3; elaborada por Ajinomoto Pharma), Unicaliq (L, N; elaborada por Terumo-Tanabe), etc.) y similares.

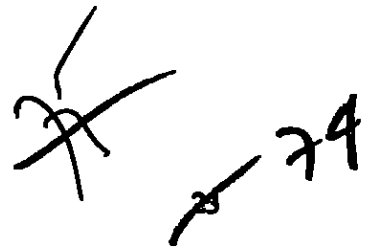
Un proceso preferido para producir la preparación de infusión de la presente invención es, en vista de la conveniencia del control de pH control o similares, un procedimiento en el cual se diluye una alta concentración de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo. Específicamente, se puede hacer mención de, por ejemplo, un procedimiento en el cual una sal metálica de ácido débil se disuelve como se describe anteriormente, a una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes tomando como referencia 1 equivalente de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, opcionalmente junto con un hidróxido metálico, en un disolvente acuoso (por ejemplo, agua, etc.), con el fin de proporcionar una disolución que contiene de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 100 mg/ml de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en términos de la cantidad de ácido (2R)-2-propiloctanoico, siendo el pH de la disolución de 8,4 a aproximadamente 9,0, subsiguientemente la disolución resultante se diluye en una disolución que contiene uno o al menos dos ingredientes seleccionados de (1) electrolitos, (2) glúcidos, (3) vitaminas, y (4) aminoácidos de proteína, a una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/ml, y preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml en términos de la cantidad de ácido (2R)-2-



propiloctanoico, y después la disolución diluida se carga dentro de un recipiente para preparaciones de infusión.

Como ejemplos específicos de las soluciones que contienen uno o al menos dos ingredientes seleccionados de (1) electrolitos, (2) 5 sacáridos (3) vitaminas y (4) aminoácidos de proteína, se puede hacer mención a los enumerados anteriormente, generalmente disoluciones comercialmente disponibles y similares. Entre estas disoluciones generalmente disponibles comercialmente, los agentes en disolución acuosa preferidos para la preparación de infusión de la presente invención incluyen, 10 por ejemplo, disoluciones de electrolito (en particular, se prefieren aquellas que no contienen metales divalentes tales como magnesio, calcio o similares), disoluciones de azúcar y similares, y son más preferidas las disoluciones de cloruro sódico, glucosa y similares. Los contenidos de estas sustancias son tales que el contenido de cloruro sódico es preferiblemente, 15 por ejemplo, equivalente a la concentración de la disolución salina, es decir, 0,9% (p/v), y el contenido de glucosa es preferiblemente, por ejemplo, equivalente a la concentración de las disoluciones de azúcar generalmente usadas para preparaciones de infusión, es decir, de 5 a 70% (p/v), con 5% (p/v) y 10% (p/v) prefiriéndose particularmente.

20 La preparación de infusión de la presente invención se puede preparar cargando la solución para preparación de infusión como se formula de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en un recipiente para la preparación de infusión. La cantidad cargada al recipiente para infusión no está particularmente limitada. Por ejemplo, es preferible rellenar una forma 25 unitaria, es decir, un contenedor tal como una bolsa, botella o similares, a aproximadamente 50 ml, aproximadamente 100 ml, aproximadamente 200 ml, aproximadamente 250 ml, aproximadamente 500 ml o aproximadamente 1000 ml; es más preferible rellenar 1 forma unitaria a aproximadamente 100 ml, aproximadamente 250 ml, aproximadamente 500 ml o aproximadamente 30 1000 ml; y es particularmente preferible rellenar 1 forma unitaria a aproximadamente 500 ml o 1000 ml. El rellenado y el sellado de la disolución para la preparación de infusión en un contenedor para infusión se puede llevar a cabo mediante procedimientos convencionales. Por ejemplo, se hace uso de un procedimiento en el cual la disolución para la preparación 35 de infusión la cual se ha esterilizado previamente mediante una operación de esterilización tal como esterilización por filtración, esterilización térmica o similares, se carga asépticamente y se sella en un recipiente para infusión el cual se ha esterilizado por separado de acuerdo con un procedimiento de



esterilización tal como esterilización por rayo de electrones, esterilización mediante rayos ultravioleta, esterilización mediante rayos γ , esterilización a alta presión de vapor, esterilización por gas o similares; un procedimiento en el cual la disolución para la preparación de infusión se carga y sella en un recipiente para infusión, y después el recipiente para infusión con su contenido se esteriliza de acuerdo con los procedimientos convencionales (por ejemplo, esterilización a alta presión de vapor, esterilización por inmersión en agua caliente, esterilización por ducha de agua caliente, etc.); o similares. Además, si se desea, se hace uso de una operación tal como una filtración en un filtro libre de polvo (por ejemplo, 0,45 μm de membrana de metilcelulosa, etc.), previamente a la carga dentro de un recipiente tal. Un tratamiento preferido de esterilización para la preparación de infusión de la presente invención es la esterilización a alta presión de vapor. La esterilización a alta presión de vapor se lleva a cabo preferiblemente, por ejemplo, a 100-125°C durante de 5 a 30 minutos.

El recipiente para infusión dentro del cual se carga la preparación de infusión de la presente invención puede ser un recipiente usado generalmente para preparaciones de infusión.

Específicamente, se hace uso de bolsas de fluidos hechas de plásticos, botellas de fluidos hechas de plásticos, botellas de fluidos hechas de vidrio o similares, como se describe anteriormente. No hay limitación particular en la forma y tamaño de un recipiente tal. La capacidad del recipiente para infusión puede ser, por ejemplo, 50 ml, 100 ml, 200 ml, 250 ml, 500 ml, 1000 ml o similares, y 500 ml o 1000 ml se prefieren altamente. El material para el recipiente de la infusión es preferiblemente una material de cristal o un material plástico el cual es compatible con la preparación de infusión.

Para el material plástico, se prefieren las resinas flexibles las cuales se han usado convencionalmente en recipientes para infusiones. Las resinas más preferidas pueden incluir resinas sintéticas suaves que tienen la resistencia para calentar a un cierto grado (poliolefinas (polietileno, polipropileno, copolímeros etileno-propileno, mezclas de polipropileno con polietileno o polibuteno, productos parcialmente entrecruzados de las poliolefinas, copolímeros etileno-acetato de vinilo, copolímeros etileno-(met)acrilato, copolímeros etileno-ácido (met)acrílico, copolímeros etileno-anhídrido maleico, etc.), cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo-acetato de vinilo, copolímeros de fluoruro de etileno-cloruro de vinilideno, poliésteres (tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno),

75
25

nylon, elastómeros basados en estireno (copolímeros de bloques de estireno-etileno-butileno-estireno, copolímeros de estireno-etileno-butadieno hidrogenados, copolímeros estireno-isopreno-estireno hidrogenados, etc.), etc.) y similares.

5 En el proceso para producir la preparación de infusión de la presente invención, cuando los contenidos en el recipiente están haciendo espuma vigorosamente de tal forma que se requiere un tiempo largo para obtener una disolución clara, se puede intentar reducir el tiempo tomado usando un recipiente recubierto de silicona para infusiones.

10 Para las siliconas usadas en el recubrimiento, se puede hacer mención a los aceites de silicona (por ejemplo, dimetilpolisiloxano, hidrógeno polisiloxano de metilo, etc.), barnices de silicona (por ejemplo, barniz de metilsilicona, barniz de metilfenilsilicona, etc.) o similares, y un ejemplo preferido de silicona es KM-740 (fabricada por Shin-Etsu Chemical).

15 Entre la preparación de infusión de la presente invención, en particular una preparación de infusión que presenta alcalinidad puede sufrir ocasionalmente generación de anomalía insoluble cuando se almacena en un recipiente hecho de material de vidrio. Cuando tal preparación de infusión se carga dentro de un recipiente para infusión hecho de material de
20 vidrio, la generación de anomalía insoluble se puede suprimir recubriendo la superficie interna del recipiente con siliconas o tratando la superficie interna con dióxido de silicio (por ejemplo, recubrimiento con silicona, etc.), y así es posible proporcionar una preparación de infusión que no presente ningún problema en la generación de anomalía insoluble incluso bajo
25 almacenamiento a largo plazo. El recubrimiento de silicona se lleva a cabo usando las siliconas anteriormente descritas o los agentes de recubrimiento basados en silicona (por ejemplo, aceite de dimetilsilicona, aceite de metilfenilsilicona, aceite de hidrógenometilsilicona, etc.), sobre las superficies internas de un recipiente tal para un grosor de recubrimiento de
30 aproximadamente 100 μm o menos, y preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 μm , 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
35 convencionales, por ejemplo, tratamiento de recubrimiento con silicona, tratamiento de deposición química de vapor de ola 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 un

77
26

medicamento el cual no tiene ningún problema de generación de anomalía insoluble incluso bajo almacenamiento a largo plazo, sin ningún tratamiento.

5 La preparación de infusión de la presente invención la cual se proporciona cargada en el recipiente para infusión anteriormente descrito se puede administrar directamente, en parte o en la cantidad total, mediante la administración intravenosa de suero a las venas de un paciente. Además, si se desea, también es posible usar la preparación como la mezcla con otros medicamentos (por ejemplo, antibióticos, etc.) o en combinación con ellos.

10

Aplicación para composiciones farmacéuticas:

15 La preparación de infusión 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, seres humanos, 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 20 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 cerebrospinales asociadas con infección 25 (meningitis, pyocephalus, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia asociada al SIDA (VIH), etc.) y similares. Además, las preparaciones de infusión de la presente invención pueden ser útiles como un promotor de regeneración nerviosa, un inhibidor de incremento S100 β , o un mejorador de trastorno nervioso. La preparación de infusión de la presente invención se 30 administra intravenosamente dentro del cuerpo humano con el propósito de tratamiento y/o prevención de las enfermedades anteriormente descritas.

35 La dosificación diaria de la preparación de infusión 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 como un agente para tratar enfermedades neurodegenerativas que incluyen infarto cerebral, es preferible, fijar la dosis diaria de aproximadamente 2 a

26 77

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.

La preparación de infusión de la presente invención se puede combinar también con otras composiciones farmacéuticas, por ejemplo, un anticonvulsionante (por ejemplo, fenobarbital, mefobarbital, metarbital, primidona, fenitoína, etotoína, trimetadona, 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 lisurida, 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-

[Handwritten signature]
[Handwritten number 28]

(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, letepirim, xaliproden (SR-57746-A), SB-216763, etc.), un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (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 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

26 79
ejemplares y no se limitan a estos. 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.

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 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.

15 Efectos de la Invención:

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 para su administración a un paciente, en el que la generación de anomalía insoluble no ocurre; y un proceso de producción del mismo.

Mejores Modos 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 1-1

Se añadieron fosfato trisódico dodecahidratado (7,08 kg), cloruro sódico (18 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (4,0 kg) a agua para inyección, la cual se añadió adicionalmente para dar un volumen total de 2000 l. La mezcla se hizo para una disolución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana de 0,22 µm elaborada por Durapore), y la disolución resultante se cargó en bolsas de fluidos (100 ml, 250 ml y 500 ml). Estos recipientes cargados se taparon y después se autoclavaron (123°C, 15 minutos) para preparar las preparaciones de infusión descritas en Tabla 1

más adelante. El estado disuelto de cada preparación era transparente e incoloro, y el pH estuvo en el intervalo de 5,0 a 9,0.

5

Tabla 1

	Formulación		
	1	2	3
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	200	500	1000
Fostato trisódico dodecahidratado (mg)	354	885	1770
Cloruro sódico (mg)	900	2250	4500
Agua para inyección (en total) (ml)	100	250	500

10

EJEMPLO 1-2

Se añadieron fostato trisódico dodecahidratado (14,16 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (8,0 kg) a agua para inyección y se disolvieron en ella. Se añadió cloruro sódico (18 kg) a la disolución resultante, y se añadió adicionalmente agua para inyección para dar un volumen total de 2000 l. La mezcla se hizo hasta dar una disolución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana de 0,22 µm elaborada por Durapore), y la disolución resultante se cargó dentro de bolsas de fluidos (100 ml, 250 ml y 500 ml). Estos recipientes cargados se taparon y después se autoclavaron (123°C, 15 minutos) para preparar las preparaciones de infusión descritas en la Tabla 2 más adelante. El estado disuelto de cada preparación fue transparente e incoloro, y el pH estuvo en el intervalo de 5,0 a 9,0.

25

22/30 81

Tabla 2

	Formulación		
	4	5	6
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	400	1000	2000
Fostato trisódico dodecahidratado (mg)	708	1770	3540
Cloruro sódico (mg)	900	2250	4500
Agua para inyección (en total) (ml)	100	250	500

5 EJEMPLO 2-1

Se añadieron fostato trisódico dodecahidratado (6,4 kg), cloruro sódico (18 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (4,0 kg) a agua para inyección, la cual se añadió adicionalmente para dar un volumen total de 2000 l. La mezcla se hizo hasta dar una disolución homogénea y después se filtró en un
10 filtro esterilizador (membrana de 0,22 µm elaborada por Durapore), y la disolución resultante se cargó en bolsas de fluido (100 ml, 250 ml y 500 ml). Estos recipientes cargados se taparon y se autoclavaron (123°C, 15 minutos) para preparar las preparaciones de infusión descritas en la Tabla 3 más adelante. El estado disuelto de cada preparación fue transparente e incoloro,
15 y el pH estuvo en el intervalo de 5,0 a 9,0.

Tabla 3

	Formulación		
	7	8	9
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	200	500	1000
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	320	800	1600
Hidróxido sódico (mg)	41,2	103,0	206,0
Cloruro sódico (mg)	900	2250	4500
Agua para inyección (en total) (ml)	100	250	500

67
31 82

EJEMPLO 2-2

Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (12,8 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (8,0 kg) a agua para inyección y se disolvieron en ella. Se añadió cloruro sódico (18 kg) a la solución resultante, y se añadió adicionalmente agua para inyección para dar un volumen total de 2000 l. La mezcla se hizo hasta dar una disolución homogénea y se filtró sobre un filtro esterilizador (membrana de 0,22 µm elaborada por Durapore), y la solución resultante se cargó en bolsas de fluido (100 ml, 250 ml y 500 ml). Estos recipientes cargados se taparon y se autoclavaron (123°C, 15 minutos) para preparar las preparaciones de infusión descritas en la Tabla 4 más adelante. El estado disuelto de cada preparación fue transparente e incoloro, y el pH estuvo en el intervalo de 5,0 a 9,0.

15 Tabla 4

	Formulación		
	10	11	12
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	400	1000	2000
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	640	1600	3200
Hidróxido sódico (mg)	82,4	206,0	412,0
Cloruro sódico (mg)	900	2250	4500
Agua para inyección (en total) (ml)	100	250	500

EJEMPLO 3-1

Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (12,8 kg), cloruro sódico (18 kg) y sal sódica del ácido (2R)-2-propiloctanoico (8,944 kg) a agua para inyección, la cual se añadió adicionalmente para dar un volumen total de 2000 l. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana de 0,22 µm elaborada por Durapore), y la solución resultante se cargó en bolsas de fluidos (100 ml, 250 ml y 500 ml). Estos recipientes cargados se taparon y después se autoclavaron (123°C, 15 minutos) para preparar las preparaciones de infusión descritas en la Tabla 5 más adelante. El estado

~~8~~ 32 83

disuelto de cada preparación fue transparente e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 5,0 a 9,0.

Tabla 5

	Formulación		
	13	14	15
Sal sódica del ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	447,2	1118,0	2236,0
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	640	1600	3200
Cloruro sódico (mg)	900	2250	4500
Agua para inyección (en total) (ml)	100	250	500

5

EJEMPLO 3-2

Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (6,4 kg), cloruro sódico (18 kg) y sal sódica del ácido (2R)-2-propiloctanoico (4,472 kg) a agua para inyección, la cual se añadió adicionalmente para dar un volumen total de 2000 l. La mezcla se hizo para dar una disolución homogénea y después filtrarse en un filtro esterilizador (membrana de 0,22 µm elaborada por Durapore), y la disolución resultante se cargó en bolsas de fluidos (100 ml, 250 ml y 500 ml). Estos recipientes cargados se taparon y después se autoclavaron (123°C, 15 minutos) para preparar las preparaciones de infusión descritas en la Tabla 6 más adelante. El estado disuelto de cada preparación fue transparente e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 5,0 a 9,0.

10

15

Tabla 6

	Formulación		
	16	17	18
Sal sódica del ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	223,6	559,0	1118,0
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	320	800	1600
Cloruro sódico (mg)	900	2250	4500
Agua para inyección (en total) (ml)	100	250	500

4/ 84

EJEMPLO 4-1

Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (6,4 kg), glucosa (100 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (4,0 kg) a agua para inyección, la cual se añadió adicionalmente para dar un volumen total de 2000 l. La mezcla se hizo hasta dar una disolución homogénea y después se filtró en un filtro de esterilización (membrana de 0,22 µm elaborada por Durapore), y la disolución resultante se cargó dentro de bolsas de fluido (100 ml, 250 ml y 500 ml). Estos recipientes cargados se taparon y después se autoclavaron (123°C, 15 minutos) para preparar las preparaciones de infusión descritas en la Tabla 7 más adelante. El estado disuelto de cada preparación fue transparente e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 5,0 a 9,0.

Tabla 7

15

	Formulación		
	19	20	21
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	200	500	1000
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	320	800	1600
Hidróxido sódico (mg)	41,2	103,0	206,0
Glucosa (g)	5,0	12,5	25,0
Agua para inyección (en total) (ml)	100	250	500

EJEMPLO 4-2

Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (12,8 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (8,0 kg) a agua para inyección y se disolvieron en ella. Se añadió glucosa (100 kg) a la disolución resultante, y se añadió adicionalmente agua para inyección para dar un volumen total de 2000 l. La mezcla se hizo hasta dar una disolución homogénea y después se filtró sobre un filtro esterilizador (membrana de 0,22 µm elaborada por Durapore), y la disolución resultante se cargó dentro de bolsas de fluidos (100 ml, 250 ml y 500 ml). Estos recipientes cargados se taparon y después se autoclavaron (123°C, 15 minutos) para preparar las preparaciones de infusión descritas en la Tabla 8 más adelante. El estado disuelto de cada

~~8/5~~ 85

preparación fue transparente e incoloro, y el pH estuvo en el intervalo de 5,0 a 9,0.

Tabla 8

5

	Formulación		
	22	23	24
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	400	1000	2000
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	640	1600	3200
Hidróxido sódico (mg)	82,4	206,0	412,0
Glucosa (g)	5,0	12,5	25,0
Agua para inyección (en total) (ml)	100	250	500

Aplicabilidad Industrial

La presente invención se refiere a una preparación de infusión para administración continua intravenosa que contiene ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, la cual tiene un pH apropiado para administración intravenosa, y la cual no requiere ninguna operación preparativa tal como una disolución, dilución o similares en el tiempo de uso. La preparación de infusión de la presente invención es una preparación de infusión excelente la cual es resistente a fluctuaciones de pH, que no presenta el riesgo de enturbiamiento cuando se usa conjuntamente con otros medicamentos o se administra a recipientes de sangre de un paciente, y la cual se usa con seguridad, y así es aplicable como un medicamento.

~~87~~ 86
30

REIVINDICACIONES

1. Una preparación de infusión que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y un ión metálico básico.

5

2. La preparación de infusión de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende al menos una sal seleccionada de una sal metálica de ácido fosfórico, una sal metálica de ácido carbónico, una sal metálica de ácido sulfuroso, una sal metálica de ácido orgánico sulfónico y una sal metálica de ácido carboxílico C₂₋₈ orgánico como una fuente del ión metálico básico, y opcionalmente comprende adicionalmente un hidróxido metálico.

10

3. La preparación de infusión de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende adicionalmente uno o al menos dos ingredientes seleccionados de (i) electrolitos, (ii) sacáridos, (iii) vitaminas y (iv) aminoácidos de proteína.

15

4. La preparación de infusión 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 preparación de infusión de acuerdo con la reivindicación 2, 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 metálico básico.

25

30

6. La preparación de infusión de acuerdo con la reivindicación 2, la cual comprende hidróxido sódico y/o hidróxido de potasio, y comprende adicionalmente al menos un ingrediente seleccionado de hidrógeno fosfato disódico, dihidrógeno fosfato sódico, hidrógeno carbonato sódico, hidrógeno sulfito sódico, hidrógeno fosfato dipotásico, dihidrógeno fosfato potásico,

35

~~87~~ 87
36

hidrógeno carbonato potásico e hidrógeno sulfito potásico, como fuentes del ión metálico básico.

5 7. La preparación de infusión de acuerdo con la reivindicación 1, la cual tiene un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 9,0.

10 8. La preparación de infusión de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo por ml.

15 9. Un recipiente para infusión el cual está cargado con la preparación de infusión de acuerdo con la reivindicación 8 a aproximadamente 50 ml, aproximadamente 100 ml, aproximadamente 200 ml, aproximadamente 250 ml, aproximadamente 500 ml o aproximadamente 1.000 ml por una unidad.

20 10. La preparación de infusión de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes del ión 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 como una fuente del ión sodio básico, y opcionalmente comprende adicionalmente hidróxido sódico, como una fuente o fuentes del ión sodio básico; y tiene un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 9,0.

25 11. La preparación de infusión de acuerdo con la reivindicación 10, la cual comprende adicionalmente 0,9% (p/v) de cloruro sódico.

30 12. La preparación de infusión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal de ácido (2R)-2-propiloctanoico es una sal sódica o una sal de aminoácido básica natural.

35 13. La preparación de infusión 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.

14. Un proceso para producir una preparación de infusión 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 sales seleccionadas de una sal metálica de ácido fosfórico, una sal metálica de ácido carbónico, una sal metálica de ácido sulfuroso, una sal metálica de ácido orgánico sulfónico y una sal metálica de ácido orgánico C2-8, y opcionalmente hidróxido metálico en un medio acuoso para de este modo preparar una disolución que comprende adicionalmente 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; diluyendo la solución preparada con uno o al menos dos ingredientes seleccionados de (i) electrolitos, (ii) sacáridos, (iii) vitaminas y (iv) aminoácidos de proteína para de este modo ajustar la concentración de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en la disolución de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml; y cargar un recipiente para infusión con la disolución diluida.

15. Un método para prevenir y/o tratar enfermedades neurodegenerativas, trastornos nerviosos o enfermedades que necesitan regeneración nerviosa, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de la preparación de infusión de acuerdo con la reivindicación 1 a un mamífero.

16. Uso de la preparación de infusión de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un agente para prevenir y/o tratar enfermedades neurodegenerativas, trastornos nerviosos o enfermedades que necesitan regeneración nerviosa.

~~89~~
38 89

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a una preparación de infusión la cual es útil para enfermedades neurodegenerativas, la cual comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y un ión metálico básico el cual se suministra a partir de una sal metálica o un hidróxido metálico de ácido débil, 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, y opcionalmente comprende otros componentes de infusión. La preparación de infusión de la presente invención tiene un pH apropiado para administración intravenosa, y es útil para administración intravenosa dado que no requiere ninguna operación preparatoria tal como disolución, dilución o similares en el momento de uso.

~~11~~

90

AMENDED

4

91

AMENDMENT

Please amend pages 33, 35 and 36 as attached herewith at an appropriate stage as a voluntary amendment. The added terms are shown by underlines. These amendments were not carried out in the international stage of the PCT application.

In Table 3 on page 33, "sodium hydroxide (mg)" is described as one component in Formulations 7, 8 and 9. However, "sodium hydroxide" is not described at page 33, lines 2-10. Therefore, in order to solve this contradiction, please insert "sodium hydroxide (0.824 kg)" between "disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (6.4 kg)," and "sodium chloride (18 kg)" at page 33, lines 2 and 3. The amount "0.824 kg" of the sodium hydroxide can be calculated from the ratios in Formulations 7, 8 and 9 in Table 3. For example, since the ratio of (2R)-2-propyloctanoic acid to sodium hydroxide is 200 mg/41.2 mg in Table 3 and (2R)-2-propyloctanoic acid was added to water for injection in an amount of 4.0 kg (page 33, line 3), the amount of sodium hydroxide to be added water for injection can be calculated as follows:

$$4.0 \text{ (kg)} \times 41.2 \text{ (mg)} / 200 \text{ (mg)} = 0.824 \text{ (kg)}$$

Therefore, the insertion of "sodium hydroxide (0.824 kg)" is supported by the originally filed specification.

Similarly, please insert "sodium hydroxide (1.648 kg)" between "disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (12.8 kg)" and "(2R)-2-propyloctanoic acid (8.0 kg)" at page 33, lines 15 and 16.

Furthermore, please insert "sodium hydroxide (0.824 kg)" between "disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (6.4 kg)" and "glucose (100 kg)" at page 35, line 15.

Moreover, please insert "sodium hydroxide (1.648 kg)" between "disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (12.8 kg)" and "(2R)-2-propyloctanoic acid (8.0 kg)" at page 36, lines 5 and 6.

The sodium hydroxide and the amounts thereof are also supported by the originally filed specification (Tables 4, 7 and 8).

47/92

Example 2-1

Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (6.4 kg), sodium hydroxide (0.824 kg), sodium chloride (18 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (4.0 kg) were added to water for injection, which was further added to give a total volume of 2000 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on an sterilizing filter (0.22 µm membrane manufactured by Durapore), and the resulting solution was filled into fluid bags (100 mL, 250 mL and 500 mL). These filled containers were capped and then autoclaved (123°C, 15 minutes) to prepare the infusion preparations described in Table 3 below. The dissolved state of each preparation was clear and colorless, and the pH was in the range of 5.0 to 9.0.

Table 3

	Formulation		
	7	8	9
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	200	500	1000
Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (mg)	320	800	1600
Sodium hydroxide (mg)	41.2	103.0	206.0
Sodium chloride (mg)	900	2250	4500
Water for injection (in total) (mL)	100	250	500

Example 2-2

Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (12.8 kg), sodium hydroxide (1.648 kg), and (2R)-2-propyloctanoic acid (8.0 kg) were added to water for injection and dissolved therein. Sodium chloride (18 kg) was added to the resulting solution, and water for injection was further added to give a total volume of 2000 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on an sterilizing filter (0.22 µm membrane manufactured by Durapore), and the resulting solution was filled into fluid bags (100 mL, 250 mL and 500 mL). These filled containers were capped and then autoclaved (123°C, 15 minutes) to prepare the infusion preparations described in Table 4 below.

22/93

Example 3-2

Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (6.4 kg), sodium chloride (18 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid-sodium salt (4.472 kg) were added to water for injection, which was further added to give a total volume of 2000 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on an sterilizing filter (0.22 µm membrane manufactured by Durapore), and the resulting solution was filled into fluid bags (100 mL, 250 mL and 500 mL). These filled containers were capped and then autoclaved (123°C, 15 minutes) to prepare the infusion preparations described in Table 6 below. The dissolved state of each preparation was clear and colorless, and the pH was in the range of 5.0 to 9.0.

Table 6

	Formulation		
	16	17	18
(2R)-2-Propyloctanoic acid-sodium salt (mg)	223.6	559.0	1118.0
Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (mg)	320	800	1600
Sodium chloride (mg)	900	2250	4500
Water for injection (in total) (mL)	100	250	500

Example 4-1

Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (6.4 kg), sodium hydroxide (0.824 kg), glucose (100 kg) and (2R)-2-propyloctanoic acid (4.0 kg) were added to water for injection, which was further added to give a total volume of 2000 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on an sterilizing filter (0.22 µm membrane manufactured by Durapore), and the resulting solution was filled into fluid bags (100 mL, 250 mL and 500 mL). These filled containers were capped and then autoclaved (123°C, 15 minutes) to prepare the infusion preparations described in Table 7 below. The dissolved state of each preparation was clear and colorless, and the pH was in the range of 5.0 to 9.0.

91 94

Table 7

	Formulation		
	19	20	21
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	200	500	1000
Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (mg)	320	800	1600
Sodium hydroxide (mg)	41.2	103.0	206.0
Glucose (g)	5.0	12.5	25.0
Water for injection (in total) (mL)	100	250	500

Example 4-2

- 5 Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (12.8 kg), sodium hydroxide (1.648 kg), and (2R)-2-propyloctanoic acid (8.0 kg) were added to water for injection and dissolved therein. Glucose (100 kg) was added to the resulting solution, and water for injection was further added to give a total volume of 2000 L. The mixture was made to a homogeneous solution and then filtered on an sterilizing filter (0.22 μ m
- 10 membrane manufactured by Durapore), and the resulting solution was filled into fluid bags (100 mL, 250 mL and 500 mL). These filled containers were capped and then autoclaved (123°C, 15 minutes) to prepare the infusion preparations described in Table 8 below. The dissolved state of each preparation was clear and colorless, and the pH was in the range of 5.0 to 9.0.

15

Table 8

	Formulation		
	22	23	24
(2R)-2-Propyloctanoic acid (mg)	400	1000	2000
Disodium hydrogen phosphate-dodecahydrate (mg)	640	1600	3200
Sodium hydroxide (mg)	82.4	206.0	412.0
Glucose (g)	5.0	12.5	25.0
Water for injection (in total) (mL)	100	250	500

~~94~~ 95

CORRECCIONES

~~96~~ 96
~~38~~

Tabla 2

	Formulación		
	4	5	6
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	400	1000	2000
Fostato trisódico dodecahidratado (mg)	708	1770	3540
Cloruro sódico (mg)	900	2250	4500
Agua para inyección (en total) (ml)	100	250	500

5 EJEMPLO 2-1

Se añadieron fostato trisódico dodecahidratado (8,4 kg), hidróxido de sodio (0,824 kg), cloruro sódico (18 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (4,0 kg) a agua para inyección, la cual se añadió adicionalmente para dar un volumen total de 2000 l. La mezcla se hizo hasta dar una disolución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana de 0,22 µm elaborada por Durapore), y la disolución resultante se cargó en bolsas de fluido (100 ml, 250 ml y 500 ml). Estos recipientes cargados se taparon y se autoclavaron (123°C, 15 minutos) para preparar las preparaciones de infusión descritas en la Tabla 3 más adelante. El estado disuelto de cada preparación fue transparente e incoloro, y el pH estuvo en el intervalo de 5,0 a 9,0.

Tabla 3

	Formulación		
	7	8	9
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	200	500	1000
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	320	800	1600
Hidróxido sódico (mg)	41,2	103,0	206,0
Cloruro sódico (mg)	900	2250	4500
Agua para inyección (en total) (ml)	100	250	500

~~28~~ 9x
81

EJEMPLO 2-2

Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (12,8 kg), hidróxido de sodio (1,648 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (8,0 kg) a agua para inyección y se disolvieron en ella. Se añadió cloruro sódico (18 kg) a la solución resultante, y se añadió adicionalmente agua para inyección para dar un volumen total de 2000 l. La mezcla se hizo hasta dar una disolución homogénea y se filtró sobre un filtro esterilizador (membrana de 0,22 µm elaborada por Durapore), y la solución resultante se cargó en bolsas de fluido (100 ml, 250 ml y 500 ml). Estos recipientes cargados se taparon y se autoclavaron (123°C, 15 minutos) para preparar las preparaciones de infusión descritas en la Tabla 4 más adelante. El estado disuelto de cada preparación fue transparente e incoloro, y el pH estuvo en el intervalo de 5,0 a 9,0.

Tabla 4

	Formulación		
	10	11	12
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	400	1000	2000
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	640	1600	3200
Hidróxido sódico (mg)	82,4	206,0	412,0
Cloruro sódico (mg)	900	2250	4500
Agua para inyección (en total) (ml)	100	250	500

EJEMPLO 3-1

Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (12,8 kg), cloruro sódico (18 kg) y sal sódica del ácido (2R)-2-propiloctanoico (8,944 kg) a agua para inyección, la cual se añadió adicionalmente para dar un volumen total de 2000 l. La mezcla se hizo hasta dar una solución homogénea y después se filtró en un filtro esterilizador (membrana de 0,22 µm elaborada por Durapore), y la solución resultante se cargó en bolsas de fluidos (100 ml, 250 ml y 500 ml). Estos recipientes cargados se taparon y

OK

98

23

EJEMPLO 4-1

Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (6,4 kg), hidróxido de sodio (0,824 kg), glucosa (100 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (4,0 kg) a agua para inyección, la cual se añadió adicionalmente para dar un volumen total de 2000 l. La mezcla se hizo hasta dar una disolución homogénea y después se filtró en un filtro de esterilización (membrana de 0,22 µm elaborada por Durapore), y la disolución resultante se cargó dentro de bolsas de fluido (100 ml, 250 ml y 500 ml). Estos recipientes cargados se taparon y después se autoclavaron (123°C, 15 minutos) para preparar las preparaciones de infusión descritas en la Tabla 7 más adelante. El estado disuelto de cada preparación fue transparente e incoloro, y el pH estaba en el intervalo de 5,0 a 9,0.

15

Tabla 7

	Formulación		
	19	20	21
Ácido (2R)-2-propiloctanoico (mg)	200	500	1000
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (mg)	320	800	1600
Hidróxido sódico (mg)	41,2	103,0	206,0
Glucosa (g)	5,0	12,5	25,0
Agua para inyección (en total) (ml)	100	250	500

EJEMPLO 4-2

Se añadieron hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado (12,8 kg), hidróxido de sodio (1,648 kg) y ácido (2R)-2-propiloctanoico (8,0 kg) a agua para inyección y se disolvieron en ella. Se añadió glucosa (100 kg) a la disolución resultante, y se añadió adicionalmente agua para inyección para dar un volumen total de 2000 l. La mezcla se hizo hasta dar una disolución homogénea y después se filtró sobre un filtro esterilizador (membrana de 0,22 µm elaborada por Durapore), y la disolución resultante se cargó dentro de bolsas de fluidos (100 ml, 250 ml y 500 ml). Estos recipientes cargados se taparon y después se autoclavaron (123°C, 15 minutos) para preparar las preparaciones de

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

OHIE, Kunihiisa
Ohie Patent Office
Selva-Ningyocho 6F
14-8, Nihonbashi-Ningyocho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-0013
Japan



Date of mailing (day/month/year) 17 November 2004 (17.11.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference ONF-5193PCT	
International application No. PCT/JP2004/014896	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.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
03 Octo 2003 (03.10.2003)	2003-345125	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

Denis RAMEN (Fax 338 7010)

Telephone No. (41-22) 338 8304

出願人は、この国際出願が特許協力条約に基づいて処理されることを請求する。

出願番号	01.11.84
国際出願日	01.11.84
出願人	ONF-5193PCT

第I項 発明の名称	
(2R)-2-プロピルオクタン酸を有効成分とする輸液製剤	
第II項 出願人	
この出願に提出した発明は、発明者である。	
氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。	
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	
国 (国名)：日本国 JAPAN	住所 (国名)：日本国 JAPAN
この出願に提出した発明は、次の	
発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である	
第III項 その他の出願人又は発明者	
氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。	
渡辺 眞生 SUDOH Masao	
〒618-8585 日本国大阪府三島郡島本町横井三丁目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	
国 (国名)：日本国 JAPAN	住所 (国名)：日本国 JAPAN
この出願に提出した発明は、次の	
発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である	
第IV項 代理人又は発明者の代理人、通知のあて	
氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。	
8108 弁護士 大塚 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8号	
七人町人形町8番 大塚特許事務所	
OHIE Patent Office, Seiva-Ningyocho 6F, 14-8,	
Nihonbashi-Ningyocho 2-chome, Chuo-ku, TOKYO 103-0013 JAPAN	
国 (国名)：日本国 JAPAN	住所 (国名)：日本国 JAPAN
この出願に提出した発明は、次の	
発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である	

PCT/JP/101 (第I項) (2004年1月20日)

出願の権利主張

第III項の続き その他の出願人又は発明者

この出願に提出した発明は、次の

発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である

谷川 誠 TANIKAWA Seichi

〒618-8585

日本国大阪府三島郡島本町横井三丁目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

国 (国名)：日本国 JAPAN

住所 (国名)：日本国 JAPAN

この出願に提出した発明は、次の

発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である

氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。

この出願に提出した発明は、次の

発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である

氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。

この出願に提出した発明は、次の

発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である

氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。

この出願に提出した発明は、次の

発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である

氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。

この出願に提出した発明は、次の

発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である

氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。

この出願に提出した発明は、次の

発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である

氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。

この出願に提出した発明は、次の

発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である

氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。

この出願に提出した発明は、次の

発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である

氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。

この出願に提出した発明は、次の

発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である

氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。

この出願に提出した発明は、次の

発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である

氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。

この出願に提出した発明は、次の

発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である

氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。

この出願に提出した発明は、次の

発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である

氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。

この出願に提出した発明は、次の

発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である

氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。

この出願に提出した発明は、次の

発明者について出願人である。 ☐ すべての発明者 ☐ 発明者全員について出願人である ☒ 発明者全員について出願人である ☐ 発明者全員について出願人である

氏名 (姓) 及び名 (姓)：氏・名の綴り；個人の場合は姓のみを記載；あてはまる場合は氏名を記載する。

PCT/JP/101 (第III項) (2004年1月20日)

出願の権利主張

PODER

Yo (nosotros) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

domiciliado(s) en 1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, OSAKA 541-8528 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) faculto(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 desistír 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 creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mí (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír, 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 F ATTORNEY

I (We) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

domiciled in 1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, OSAKA 541-8528 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, 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.

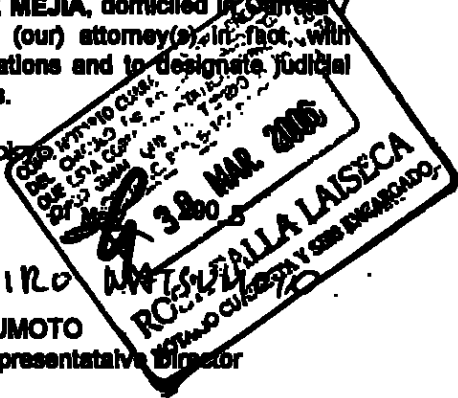
Granted and signed in

this 9th day

Signature Kimichiro

Name Kimichiro 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 Uchiwara
TOICHI UCHIWARA
NOTARY



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 成一

TOICHI FUJIWARA



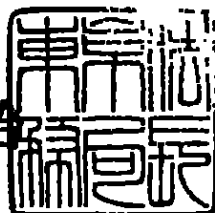
証 明

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- NO 000973

9. Seal/stamp:

10. Signature

K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



206
105

**TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por N
PHARMACEUTICAL CO., LTD domiciliada en 1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-
ku, Osaka-shi, Osaka 541-8528, Japón.**

CERTIFICADO NOTARIAL

Registro No. 658

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

**Kimilchiro 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 UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKIO, JAPÓN**



~~107~~ 106

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



108

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06032010 00000000 Folios: 107
Fecha (MM): 2006-03-31 15:58:25
Trámite : 011 PCT-PATENT 370 FASE INCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

107

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 - Marzo / 06

109
108

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

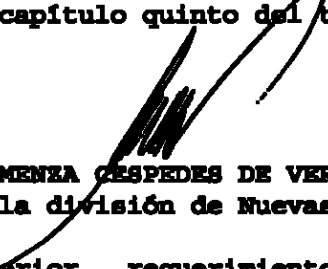
REFERENCIA	Radicación No.	06 32018
	Solicitud internacional	JP2004/014896
	Fecha inicio fase nacional	03/05/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	773?

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.

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 Única 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