



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 864**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08750919 .6**

96 Fecha de presentación : **13.05.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2186509**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2010**

54

Título: **Solución anestésica transparente de Propofol, con baja irritación venosa.**

30

Prioridad: **14.05.2007 AR P070102080**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2011

73

Titular/es: **Ciriaco Quiroga**
Rua Melo Antunes Nº 31, 1º A
1550-240 Lisbon, PT

72

Inventor/es: **Quiroga, Ciriaco**

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 358 864 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

El Propofol (2,6-diisopropifenol) es un compuesto fenólico, poco hidrosoluble que se presenta en emulsión con aceite de soja, glicerol y lecitina de huevo. Al ser usualmente expendido en ampollas estériles, sin conservantes, junto con los excipientes arriba citados permite el desarrollo bacteriano y la producción de endotoxinas.

- 5 Este conjunto de particularidades, tanto en el Propofol intrínsecamente hablando, como en las emulsiones conocidas para su administración, implican que su administración por vía indovenosa es dolorosa y la vida útil del producto una vez abierta la ampolla, es muy corta (unas 8 horas).

Se han efectuado esfuerzos para eliminar o paliar tal defecto, sin un mayor resultado hasta la fecha. Entre los métodos ensayados para reducir el dolor ocasionado por el Propofol se puede mencionar:

- 10 Calentamiento de las emulsiones conocidas;
- Enfriamiento de las emulsiones;
- Mezclar las emulsiones con sangre humana;
- Agregado de lidocaina;
- Inyectar por las venas del antebrazo;
- 15 Preceder su inyección con lidocaina, procaina, prilocaina;
- Precederla con metacloropropamida, Fentanilo, cetorolac;
- Agregar glucosa o Intralípido a la emulsión;
- Administrar el inductor mezclado con un venoclisis rápida.

- 20 Sin embargo, ninguno de estos esfuerzos han sido efectivos, solo algunos han prevenido parcialmente el dolor, y el resto ha fracasado completamente. En realidad el dolor a la inyección de Propofol es aparentemente producido por la formulacion de este inductor, y sería sumamente deseable poder alterarla a una formulacion sustancialmente indolora, y sin modificar sus efectos hipnóticos.

En efecto, las actuales emulsiones conocidas de Propofol, como ya se dijo, presentan los siguientes inconvenientes:

- 25 *Son muy irritantes;*

Esto es debido al hecho que el Propofol es un aceite, y por lo tanto

constituye emulsiones con los vehículos conocidos, con lo cual su solubilidad es muy baja; son líquidos densos y no homogéneos, y a esto se le suma el hecho que el Propofol por sí mismo es irritante.

- Las emulsiones conocidas de Propofol no guardan un grado de transparencia aceptable;*

- 30 La transparencia del producto final es un atributo de suma importancia pues permite visualizar la ausencia de grumos, suspensiones o coágulos, los cuales inclusive pueden inducir trombos en los pacientes. Las emulsiones de Propofol conocidas son opacas y de un color blanco-lechoso

- Constituyen un caldo de cultivo bacteriano;*

- 35 Las composiciones conocidas contienen aceite de soja, glicerol, lecitina de huevo. Esta combinación de sustancias constituye una base para la proliferación y crecimiento de bacterias y microorganismos, lo que implica que, una vez abierto el envase, las emulsiones conocidas de Propofol tienen una vida útil de producto muy corta, o una gran inestabilidad del mismo.

Objetos del presente invento:

- 40 Es objeto del presente invento una solución anestésica inyectable de Propofol, es decir, hidrosoluble y que sea sustancialmente indolora.

Es también objeto del invento que dicha solución hidrosoluble inyectable sea totalmente transparente, sin grumos, coágulos o sedimentos en suspensión.

Es otro objeto del invento que esta solución inyectable de Propofol disminuya la capacidad de sus componentes para poder actuar como base de proliferación y de crecimiento de microorganismos y bacterias.

- 5 Es por último objeto del invento una solución anestésica inyectable a base de Propofol que permita la tarea de control durante su proceso de elaboración y envasamiento, para detectar la presencia de cuerpos extraños (partículas extrañas, puntos negros, rastros de vidrio, etc.).

Breve reseña del invento:

- 10 SOLUCIÓN ANESTÉSICA TRANSPARENTE DE PROPOFOL, CON BAJA IRRITACIÓN VENOSA, caracterizada por estar compuesta por lo menos por un 90% al 55% de Propofol, disuelto en un 10% al 45% de un Macrogol 15 hidroestearato (Solutol)..

Descripción detallada del presente invento:

- 15 A efectos de lograr determinar el presente invento, se adjuntan los siguientes ejemplos y explicaciones que lo ilustran, con el apoyo de la descripción de los mismos dada a continuación, debiendo interpretarse estos ejemplos de realización como una de las tantas posibles construcciones del invento, por lo que no corresponde asignarle ningún valor limitativo al mismo, incluyéndose dentro del ámbito de protección del mismo los posibles medios equivalentes a los ilustrados; siendo la amplitud del presente invento determinado por la primer reivindicación adjuntada en el capítulo de Reivindicaciones correspondiente.

- 20 Es Solutol HS 15 (marca registrada de la BASF AG, de Alemania) es un Macrogol 15 hidroestearato, es decir mono y di-esteres del poliglicol 12-hidroxiesteárico con un 30% de polietileno glicol. A temperatura ambiente es una pasta amarillo-blanquecina que se torna líquida recién a los 30°C. Es neutra y poco viscosa en agua.

El Solutol HS 15[®] no suele ser soluble en líquidos oleosos tal como la parafina líquida.

Es conocido su empleo en soluciones acuosas parenterales con vitaminas A, D, E y K y otras cantidades de agentes activos lipofílicos farmacéuticos.

- 25 Sin embargo no se conoce su empleo como vehículo solubilizador para sus- tancias oleosas, tal como el Propofol.

Se ha sorprendentemente hallado que es posible lograr una solución de Propofol solubilizado a temperatura ambiente con 10% al 45% de Solutol HS 15[®], preferiblemente con un 15% al 35% de Solutol HS 15[®], la cual es absolutamente transparente.

- 30 Aún más sorprendentemente se ha encontrado que esta solución provee un anestésico intravenoso, es decir inyectable, manteniendo sus propiedades anesté- sicas y reduciendo su factor de irratibilidad, con menor muestras de reacciones alérgicas, y obteniendo una solución con un elevado rango de vida útil, sin crear un caldo de cultivo de microorganismos, bacterias y endotoxinas.

Ejemplos de obtención:

Se han efectuado ensayos de laboratorio tomando dos lotes de canes mestizos y con un peso promedio de 25 kg.

- 35 La población de animales fue subdividida en dos lotes:

- a) un primer lote denominado ASA I, de 15 animales,
- b) un segundo lote ASA II, de 15 animales.

Los animales fueron elegidos al azar, y a la totalidad de la población fue premedicada con acepromacina (0,05 mg/kg i.v.) y morfina (0,25 mg/kg) por vía intravenosa, 5 minutos previos a la inducción anestésica.

- 40 Se procedió a la inducción con Propofol indovenosa en dosis crecientes hasta lograr la inconciencia y un plano anestésico compatible con la intubación orotraqueal, luego de la cual los animales fueron conectados a un circuito anestésico y mantenidos con isoflurano..

El grupo ASA I recibió Propofol al 1% en una emulsión tradicional:

- Propofol 10,815 mg/ml
- EDTA..... 0,0515 mg/ml
- Aceite de soja..... 100 mg/ml
- 5 - Glicerol..... 25 mg/ml
- Lecitina de huevo.... 8 mg/ml
- Alfa tocoferol..... 0,1 mg/ml
- Oleato sódico..... 0 a 0,30 mg/ml

mientras que el grupo ASA II fue inducido con la siguiente solución objeto del invento:

- 10 - Propofol.....10,815 mg/ml
- EDTA..... 0,0515 mg/ml
- Solutol HS 15[®] 2,7037 mg/ml

El Solutol HS 15[®] empleado equivale al 25% del Propofol.

- 15 En todos los casos se registró la dosis necesaria para promover la inducción y el tiempo requerido para realizar la intubación orotraqueal. Se evaluó el comportamiento de cada animal durante la administración de las diferentes formulaciones de Propofol en busca de signos de dolor, irritación o molestias.

La retracción del miembro empleado para la administración i.v. del inductor o la vocalización fueron los signos preestablecidos para considerar a la formulacion dolorosa o irritante.

- 20 Se registraron los siguientes parámetros: la frecuencia cardíaca (FC), la frecuencia respiratoria (RR), la presión arterial sistólica, diastólica y media (PAS, PAD, PAM); concentración de CO₂ al final de la espiración (ETCO₂) y oximetría de pulso (SpO₂).

Los datos fueron recogidos antes (T0) y 5 minutos después (T5) de la administración del inductor. La totalidad de los componentes de ambos lotes fue evaluada hasta 48 horas posteriores al procedimiento en búsqueda de efectos adversos o de signos de irritación tardía de la vena empleada para la administración del anestésico.

- 25 Los resultados se expresan como la media ± STG. Los datos fueron analizados mediante un test no paramétrico para muestras pareadas (Wilcoxon matched pair test). Las diferencias se considerfan significativas con un valor de p<0,05.

- 30 La siguiente tabla de resultados ha permitido demostrar que el Grupo ASA II, al cual se le suministró la solución del invento, no ha mostrado irritación venosa, siendo el comportamiento de los canes apacible y sin sobresaltos, con una frecuencia cardíaca regular.

A su vez, en la solución del invento en todos los casos fue posible examinar y visualizar el contenido de las ampollas contra la luz y verificar la ausencia de grumos o cuerpos extraños, al ser las mismas totalmente transparentes.

Se ha podido también constatar la mayor vida útil del producto y su mayor estabilidad ante la disminución notable en la velocidad de reproducción de bacterias o microorganismos en la solución.

- 35 Tabla de Resultados:

Población	Propofol 1%	Solución del invento 1%
Número de muestra (n)	10	10

Edad (años)	4,6 ± 2,2 (rango 0,8 – 8)	3,3 ± 2,4 (rango 0,7–9)
Peso (Kg)	18,2 ± 6,6 (rango 11- 19)	16,0 ± 3,5 (rango 12–19,6)
Relación M:H	4:6	3:7

Monitoreo	Propofol 1%	Solución del invento 1%
Dosis (mg/Kg)	4,5 ± 0,09	4,3 ± 0,9
Tiempo de inyección (seg)	16,2 ± 4,2	15,7 ± 4,8
Latencia para Intubación E (seg)	47,3 ± 11,6	48,7 ± 12,7

Parámetro	Propofol 1%		Solución del invento 1%	
	TO	T5	TO	T%
FC (lat/min)	95 ± 16,2	91,7 ± 5,9	103,0 ± 30,7	87,2 ± 25,5
PAS (mm Hg)	139,0 ± 26,0	122,3 ± 17	130,2 ± 10,8	117,2 ± 19,9
PAD (mm Hg)	69,7 ± 10,9	68,3 ± 8,4	66,2 ± 21,9	59,3 ± 19,8
PAM (mm Hg)	79,7 ± 39,6	76,3 ± 38,1	92,8 ± 21,3	79,8 ± 23,8
FR (rep/min)	13,8 ± 7,9	17,8 ± 6,1	15,8 ± 6,9	16,3 ± 6,3
ETCO ₂	32,5 ± 2,7	32,7 ± 5,6	33,8 ± 3,2	32,5 ± 3,4
SpO ₂ (%)	96,8 ± 0,6	98,4 ± 0,7	97,2 ± 0,6	98,2 ± 0,6

5 Se observa que no registran diferencias estadísticamente significativas de los parámetros monitoreados luego de la administración del inductor en ninguno de los dos grupos estudiados. Tampoco se registraron signos de molestia o dolor durante la administración del inductor en el grupo ASA II.

No se observaron efectos adversos o secuelas en ninguno de los animales tratados ni se registraron signos de flebitis en los controles posteriores.

Conclusión:

10 Los resultados muestran que en el empleo de la solución inductiva según el presente invento es apta para inducir anestesia en caninos premedicados y realizar la intubación orotraqueal sin complicaciones a la dosis empleada. También hemos podido descartar la aparición de efectos adversos relacionados con la administración de la formulación del presente invento.

15

REIVINDICACIONES

1. SOLUCIÓN ANESTÉSICA TRANSPARENTE DE PROPOFOL, CON BAJA IRRITACIÓN VENOSA, caracterizada por estar compuesta por lo menos por un 90% al 55% de Propofol, disuelto en un 10% al 45% de un Macrogol 15 hidroestearato (Solutol).

5 **2. SOLUCIÓN ANESTÉSICA TRANSPARENTE DE PROPOFOL, CON BAJA IRRITACIÓN VENOSA,** según lo reivindicado en 1, caracterizada porque por cada 10,815 mg/ ml de Propofol tiene 25 % de un Macrogol 15 hidroestearato (Solutol).

3. SOLUCIÓN ANESTÉSICA TRANSPARENTE DE PROPOFOL, CON BAJA IRRITACIÓN VENOSA, según lo reivindicado en 1 y 2, caracterizada porque cada 10,815 mg/ ml de Propofol, contiene 0,0515 mg/ml de EDTA

10