

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 352**

51 Int. Cl.:
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08868434 .5**
96 Fecha de presentación: **09.10.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2197492**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2010**

54 Título: **Nuevas composiciones a base de taxoides**

30 Prioridad:
10.10.2007 FR 0707092

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.03.2012

73 Titular/es:
AVENTIS PHARMA S.A.
20, AVENUE RAYMOND ARON
92160 ANTONY, FR

72 Inventor/es:
RORTAIS, Patricia y
GACHON, Carine

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 377 352 T3

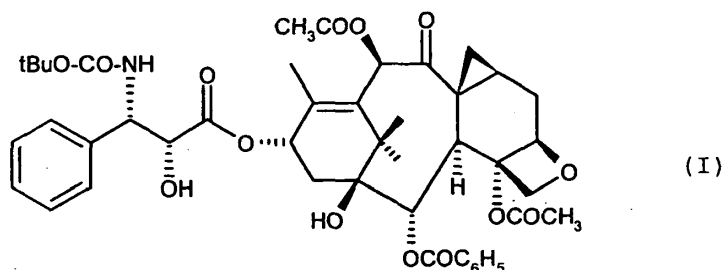
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

DESCRIPCIÓN

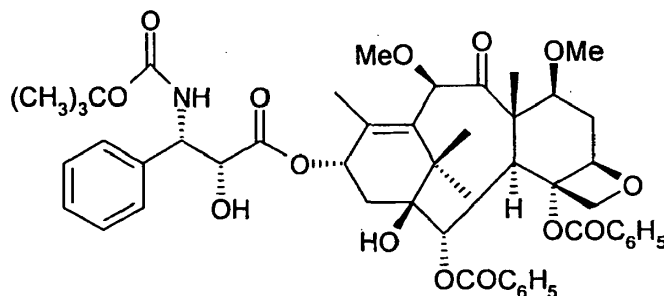
Nuevas composiciones a base de taxoides

La presente invención se refiere a una nueva forma farmacéutica a base de un agente terapéutico que tiene una actividad antitumoral y antileucémica. Se refiere más particularmente a una nueva forma inyectable que contiene el derivado de fórmula general (I) siguiente:

5



O el derivado de fórmula (II) siguiente:



10 El compuesto de fórmula (I) es más conocido bajo la denominación común internacional de larotaxel, está actualmente en ensayos clínicos y es conocido bajo la abreviatura XRP9881. El compuesto de fórmula (II) está también actualmente en ensayos clínicos y es conocido bajo la denominación XRP6258.

Estos productos presentan *in vivo* una actividad importante en los tumores malignos lo que ha permitido estudiarles en el tratamiento de enfermedades resistentes a todas las demás terapias anticancerosas.

15 El documento WO 2005/014048 muestra composiciones orales auto-emulsionables que contienen el compuesto de fórmula (I).

Desgraciadamente este tipo de producto, principalmente el docetaxel o el paclitaxel, presenta una solubilidad en el agua de tal manera débil que ha sido necesario preparar una formulación para la preparación inyectable a base de agente tensioactivo y de etanol. El etanol, es el mejor disolvente farmacéutico que permite solubilizar las moléculas que responden tanto a la fórmula (I) como a la fórmula (II). Dicha formulación se describe por ejemplo en la patente EP 0 593 656 o en la publicación siguiente.

20

A título de ejemplo, según la publicación de Rowinsky, Lorraine, Cazenave y Donehower aparecida en el Journal of the National Cancer Institute, vol. 82, n° 15, páginas 1247 a 1259, el 1° de Agosto de 1990, que se refiere al Taxol y que presenta una solubilidad próxima a los compuestos de fórmula (I) o (II) se prepara una primera disolución, llamada "disolución madre", que contiene alrededor de 6 mg/ml de taxol en una mezcla de disolvente compuesta por:

25

- 50 % en volumen de etanol
- 50 % en volumen de aceite de ricino polioxietileno (anteriormente Cremophor EL).

Siempre según esta publicación, para obtener concentraciones (entre 0,3 y 1 mg/ml) es necesario inyectar soluciones que contienen junto con el principio activo concentraciones en cada uno de los compuestos siguientes, etanol y sobre todo Cremophor, de alrededor de 8 g por 100 g de disolución de perfusión. El tratamiento que exige con frecuencia la administración de dosis elevadas de principio activo y la concentración de principio activo en la disolución siendo relativamente débil la inyección de volumen en exceso tiene por efecto provocar durante el tratamiento además de las manifestaciones anafilácticas de las manifestaciones de alcoholismo.

30

Se ha descubierto, según la patente europea EP 0 593 601, que la preparación de formas farmacéuticas diferentes que permiten ya sea disminuir en gran medida las concentraciones de etanol, o incluso suprimir totalmente el Cremophor y el etanol en las soluciones de perfusión.

35

5 Para esto, se preparó una disolución madre que contenía el principio activo en una mezcla de disolventes compuesta de etanol que es el mejor disolvente biocompatible con los principios activos de la clase de taxanos y de un agente tensioactivo seleccionado entre los polisorbatos comercializados principalmente bajo las denominaciones Tween y Montanox, o los éster-éter de óxido de etileno y los glicéridos de ácidos grasos (aceite de ricino hidrogenado o no) comercializados por ejemplo bajo la denominación de Cremophor o de Emulphor.

La disolución madre, con poco contenido en etanol, contiene preferentemente menos del 5% de etanol, contiene todavía más preferentemente menos del 2% de etanol. Esta disolución es estable y puede así contener hasta 200 mg/ml y preferentemente hasta 80 mg/ml de principio activo en el agente tensioactivo.

10 La disolución madre de paclitaxel presentaba según esta invención una concentración comprendida entre 6 y 20 mg/ml de principio activo en el agente tensioactivo. La disolución madre de docetaxel presentaba preferentemente una concentración comprendida entre 20 y 80 mg/ml de principio activo en el agente tensioactivo.

Estas soluciones en el tensioactivo que contiene opcionalmente pequeñas cantidades de etanol podrían disolverse en la disolución de perfusión pero mediante una agitación sumamente violenta por ejemplo con ayuda de un aparato tipo Vortex.

15 La invención descrita en la patente EP 0 671 912 ha permitido resolver los problemas dejados por la patente anterior y que consiste por consiguiente en realizar una disolución intermedia entre la disolución derivados de la clase de los taxanos en el tensioactivo y una disolución acuosa que contiene un aditivo que favorece posteriormente la puesta en disolución de dicha disolución intermedia en la disolución de perfusión.

20 Estos aditivos se seleccionaban entre el conjunto de aditivos que eran capaces de romper o de evitar la formación de la fase gelificada que se forma entre el emulsionante que contiene el derivado de la clase taxanos y el agua.

Entre los aditivos que permiten romper o evitar la formación de esta fase gelificada, están ejemplificados

- el etanol
- la glucosa
- el glicerol

25

- el propilenglicol
- la glicina
- el sorbitol
- el manitol
- el alcohol bencílico

30

- los polietilenglicoles.

Las perfusiones de docetaxel o de paclitaxel se inyectan a continuación en el hombre a un caudal predeterminado en función de la cantidad de principio activo que se quiere inyectar.

35 En todas las formulaciones de la técnica anterior se observan fenómenos de choques anafilácticos más o menos moderados que se han evitado siempre mediante la administración previa a la perfusión del agente antihistamínico y/o de corticoides.

40 Entre las soluciones recientes que han permitido evitar la aparición de estas manifestaciones anafilácticas han aparecido formulaciones en las que el taxoide está encapsulado en una envoltura a base de albúmina. Esta disolución evita la aparición de choques anafilácticos y por consiguiente el pretratamiento con antihistamínicos y/o corticoides y permite la administración de dosis más fuertes con efectos secundarios reducidos con respecto a las soluciones de la técnica anterior. Esta formulación está descrita por ejemplo en la patente US n° 6.537.579.

45 La solicitud de patente US 2003/0099674 reivindica composiciones liofilizadas constituidas por un taxoide disuelto en una gota de aceite encapsulada por un agente tensioactivo. Esta formulación liofilizada no se colapsa y no se degrada durante el almacenamiento. El aceite descrito contiene triglicéridos con cadenas medias (Miglyol 812N o MCT) y aceite de soja entre numerosos otros aceites. Está escrito en la página 7 [0072] que estos liofilizados sufren menos pérdidas y deterioro que las emulsiones líquidas. Se menciona también [0089] que la emulsión en el momento de su preparación debe someterse a liofilización en las horas o minutos siguientes y en el momento de su preparación el liofilizado también debe utilizarse en las horas o minutos que siguen.

50 Entre los ejemplos están descritos en la tabla 2 las soluciones de paclitaxel en aceite con lecitina, sus estabilidades en un mes para TA son buenas para el Miglyol y el aceite de soja. Una disolución que contenía agua con aceite de sésamo también está descrita.

Entre las emulsiones obtenidas con puesta en disolución del liofilizado no están descritas más que las estabilidades realizadas a -20°C en 1 mes. Estas condiciones de estabilidad no presentan ninguna ventaja con respecto a las soluciones descritas en las primeras patentes por lo que se refiere a su estabilidad, siendo nuestro objetivo la obtención de las formulaciones listas para su empleo y estables durante al menos un año a temperatura ambiente.

5 A día de hoy se está siempre a la búsqueda de formulaciones que permitan administrar las dosis suficientes de agentes de la clase de los taxoides evitando utilizar los agentes tensioactivos del tipo de aceite de ricino polioxi-etileno o polisorbatos y en los que el taxoide es estable a temperatura ambiente y se presenta en una forma líquido permitiendo una mezcla con la disolución de perfusión sin aparición del fenómeno físico que conlleva la separación de fases, es decir la precipitación o la separación de fases líquidas. Se buscan además formulaciones
10 que permitan administrar el taxoide por inyección intravenosa evitando las perfusiones.

Además la formulación buscada debe permitir conservar el producto estable a temperatura ambiente a lo largo del tiempo y debe evitar la degradación del taxoide por ejemplo por hidrólisis.

15 La presente invención responde a estos objetivos y se refiere a una emulsión a base de un aceite farmacéuticamente aceptable en agua en presencia de lecitina o de fosfolípido de semisíntesis y que contiene el taxoide.

Entre los aceites farmacéuticamente aceptables se puede citar el aceite de soja utilizado solo o los triglicéridos de cadenas medias (C8-C10) tal como el Miglyol™ o MCT™ utilizados solos o también preferencialmente se puede utilizar una mezcla de aceite de soja y MCT. Principalmente la relación ponderal entre el aceite de soja y el triglicérido es de 1:1.

20 La emulsión está formada por la adición de lecitina de soja o de huevo, preferentemente de huevo tal como la comercializada bajo la marca Lipoid E80, o por adición preferente de una fosfatidilcolina que es un agente tensioactivo iónico bipolar.

La emulsión presenta una estabilidad física mejor, cuando la lecitina o la fosfatidilcolina está asociada a un fosfolípido aniónico seleccionado principalmente entre los fosfatidilglicerol o los ácidos fosfatídicos.

25 Se puede citar entre los fosfatidilglicerol el dilauroilfosfatidilglicerol (DLPG), el dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG) o el dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG). Se puede citar entre los ácidos fosfatídicos las sales de sodio del ácido dilauroilglicerofosfatídico (DLPA), del ácido dimiristoilglicerofosfatídico (DMPA) o del ácido dipalmitoilglicerofosfatídico (DPPA).

30 La relación ponderal entre respectivamente la lecitina o la fosfatidilcolina y el fosfatidilglicerol o el ácido fosfatídico está comprendida preferentemente entre 500 y 3 y aún más preferentemente entre 100 y 10. Se prefiere entre todos los fosfolípidos aniónicos el dilauroilfosfatidilglicerol.

35 El pH de la formulación puede ajustarse entre 3 y 7 mediante la adición de ácido. Se utiliza preferentemente un tampón para conservar el pH en esta zona asociado o no a un ácido. El tampón es preferentemente la histidina. Se prefiere utilizar 5 a 50 mM de histidina en la disolución. El ácido se selecciona preferentemente entre el ácido clorhídrico, cítrico o el ácido ascórbico.

La isotonicidad de la disolución puede ajustarse mediante la adición de glicerol.

Se puede utilizar 0 a 2% de etanol para facilitar la preparación de la formulación.

Preferentemente, la composición ponderal de la formulación está comprendida entre los límites siguientes:

- | | |
|----|---|
| 40 | <ul style="list-style-type: none"> • fase aceitosa 10 a 30% • lecitina o fosfatidilcolina 0,6 a 5% • fosfatidilglicerol 0,01 a 0,2% • glicerol 0 a 2,5% • etanol 0 a 2% • agua c.s.p. 100% |
|----|---|

45 La preparación de la emulsión se realiza preferentemente con ayuda de un aparato de microfluidización, o de un homogeneizador de alta presión de manera que se obtengan gotitas de un tamaño comprendida entre 100 nm y 1 µm y preferentemente entre 100 y 500 nm. Se prefiere aún más particularmente las formulaciones en las que el tamaño medio de las gotitas está comprendido entre 150 y 350 nm. La formulación final es preferentemente inerte por el nitrógeno o por un gas inerte que no contiene oxígeno.

Las concentraciones en principio activo de fórmula (I) o de fórmula (II) son inferiores a 10 mg/ml y se utilizan principalmente según una concentración comprendida entre 0,5 y 6 mg/ml y preferentemente de alrededor de 4 mg/ml.

5 La invención se describirá de manera más completa con ayuda de los ejemplos siguientes, que no deben considerarse como limitativos de la invención.

Ejemplo 1:

1 g de DPPC y 0,03 g de DLPG se disuelven a 60°C en la mezcla MCT (10 g), aceite de soja (10 g) y etanol (0,4 g).

0,4 g del compuesto de fórmula (I) se ponen en disolución en la disolución lipídica obtenida anteriormente.

10 Se añaden 2,5 g de glicerol en agitación a 75,7 g de un tampón acuoso 10 mM de histidina hasta la obtención de una mezcla homogénea

La fase acuosa se añade a la fase aceitosa y el conjunto se homogeneiza en la trituradora (Ultraturrax) antes del paso por el microfluidizador (11 ciclos a 748 atm.). El tamaño de las gotitas obtenidas es alrededor de 250 nm.

Ejemplo 2:

1 g de DPPC y 0,03 g de DLPG se disuelven a 60°C en la mezcla MCT (10 g), aceite de soja (10 g) y etanol (2 g).

15 0,4 g del compuesto de fórmula (I) se ponen en disolución en la disolución lipídica obtenida anteriormente.

Se añaden 2,5 g de glicerol en agitación a 75,7 g de un tampón acuoso 10 mM de histidina ajustado a pH 6 (HCl) hasta la obtención de una mezcla homogénea.

La fase acuosa se añade a la fase aceitosa y el conjunto se homogeneiza en la trituradora Ultraturrax antes del paso por el microfluidizador (11 ciclos a 748 atm.). El tamaño de las gotitas obtenidas es alrededor de 280 nm.

20 **Ejemplo 3:**

1,2 g de Lipoid E80 y 0,03 g de DLPG se disuelven a 60°C en la mezcla d MCT (10 g) y aceite de soja (10 g).

0,4 g del compuesto de fórmula (I) (XRP9881) se ponen en disolución en la disolución lipídica obtenida anteriormente.

25 Se añaden 2,5 g de glicerol en agitación a 75,7 g de un tampón acuoso 10 mM de histidina hasta la obtención de una mezcla homogénea.

La fase acuosa se añade a la fase aceitosa y el conjunto se homogeneiza en la trituradora Ultraturrax antes del paso por el microfluidizador (11 ciclos a 748 atm.). El tamaño medio de las gotitas obtenidas es alrededor de 140 nm (Dv 50).

Estabilidad física de 1 mes a 60°C: tamaños inalterados (Dv 50 y Dv 90).

30 **Ejemplo 4:**

1,2 g de Lipoid E80 y 0,03 g de DLPG se disuelven a 60°C en la mezcla d MCT (10 g) y aceite de soja (10 g).

0,4 g del compuesto de fórmula (I) (XRP9881) se ponen en disolución en la disolución lipídica obtenida anteriormente.

35 Se añaden 2,5 g de glicerol en agitación a 75,7 g de un tampón acuoso 10 mM de histidina ajustado a pH 6 (HCl) hasta la obtención de una mezcla homogénea.

La fase acuosa se añade a la fase aceitosa y el conjunto se homogeneiza en la trituradora Ultraturrax antes del paso por el microfluidizador (11 ciclos a 748 atm.). El tamaño medio de las gotitas obtenidas es alrededor de 140 nm (Dv 50).

Estabilidad física de 1 mes a 60°C: tamaños inalterados (Dv50 y Dv90).

40 **Ejemplo 5**

1 g de DPPC y 0,03 g de DLPG se disuelven a 60°C en la mezcla MCT (10 g), aceite de soja (10 g) y etanol (0,4 g).

0,4 g del compuesto de fórmula (I) (XRP9881) se ponen en disolución en la disolución lipídica obtenida anteriormente.

45 Se añaden 2,5 g de glicerol en agitación a 75,7 g de un tampón acuoso 10 mM de histidina ajustado a pH (HCl) hasta la obtención de una mezcla homogénea.

La fase acuosa se añade a la fase aceitosa y el conjunto se homogeneiza en la trituradora Ultraturax antes del paso por el microfluidizador (11 ciclos a 748 atm.).

El tamaño medio de las gotitas obtenidas es alrededor de 280 nm (Dv50).

Estabilidad física de 1 mes a 60°C: tamaños inalterados (Dv 50 y Dv 90).

5 **Ejemplo 6:**

1,2 g de Lipoid E80 y 0,03 g de DMPG se disuelven a 60°C en la mezcla de MCT (10 g) y aceite de soja (10 g).

0,4 g del compuesto de fórmula (I) (XRP9881) se ponen en disolución en la disolución lipídica obtenida anteriormente.

Se añaden en agitación 2,5 g de glicerol a 75,7 g de agua PPI hasta la obtención de una mezcla homogénea.

10 La fase acuosa se añade a la fase aceitosa y el conjunto se homogeneiza en la trituradora Ultraturax antes del paso por el microfluidizador (11 ciclos a 748 atm.). El tamaño medio de las gotitas obtenidas es alrededor de 140 nm (Dv50).

Estabilidad física de 1 mes a 60°C: tamaños inalterados (Dv 50 y Dv 90).

Ejemplo 7:

15 1,2 g de Lipoid E80 y 0,03 g de DPPA se disuelven a 60°C en la mezcla de MCT (10 g) y aceite de soja (10 g).

0,4 g del compuesto de fórmula (I) (XRP9881) se ponen en disolución en la disolución lipídica obtenida anteriormente.

Se añaden en agitación 2,5 g de glicerol a 75,7 g de agua PPI hasta la obtención de una mezcla homogénea.

20 La fase acuosa se añade a la fase aceitosa y el conjunto se homogeneiza en la trituradora Ultraturax antes del paso por el microfluidizador (11 ciclos a 748 atm.). El tamaño medio de las gotitas obtenidas es alrededor de 140 nm (Dv 50).

Estabilidad física de 1 mes a 60°C: tamaños inalterados (Dv 50 y Dv 90).

Ejemplo 8

1 g de DPPC y 0,03 g de DLPG se disuelven a 60°C en la mezcla MCT (10 g), aceite de soja (10 g) y etanol (0,4 g).

25 0,4 g del compuesto de fórmula (II) (XRP6258) se ponen en disolución en la disolución lipídica obtenida anteriormente.

Se añaden 2,5 g de glicerol en agitación a 75,7 g de un tampón acuoso 10 mM de histidina ajustado a pH (HCl) hasta la obtención de una mezcla homogénea.

30 La fase acuosa se añade a la fase aceitosa y el conjunto se homogeneiza en la trituradora Ultraturax antes del paso por el microfluidizador (11 ciclos a 748 atm.).

El tamaño de las gotitas obtenidas es alrededor de 260 nm.

Ejemplo comparativo

35 El ejemplo siguiente se ha realizado en comparación con la solicitud de patente US n° 2003/0099674 para demostrar que la liofilización es una tecnología que no puede aplicarse a las formulaciones de la invención ya que provoca un agrandamiento de las partículas lipídicas de la invención.

1. MATERIAL Y MÉTODOS

1.1. Material

Lipoid E80 – lote 1031471-7/906: proveedor: LIPOID KG.

Miglyol 812

40 Maltosa monohidratada.

Sacarosa.

1.2. Fórmula

Fórmula	%	Unitaria (g)	
XRP9881*	0,340	0,002	0,007
Miglyol 812	17,0	0,085	0,340
Lipoid E80	1,0	0,005	0,020
Agua purificada	66,6	0,333	1,333
Crioprotector	15,0	0,075	0,300
Total	100	0,5	2
Altura del liofilizado		1 mM	6 mm
* producto puro y exento de disolvente			

1.3. Modo de preparación de las emulsiones

- 1) Disolución del principio activo en el aceite.
- 2) Predispersión en la ultra-turrax de la fase aceitoso en agua + lecitina.
- 5 3) homogeneización en el microfluidizador a 748 atm. (11 pasos).
- 4) División de la emulsión en 2 fracciones – Adición de 15% de maltosa o de sacarosa.
- 5) Reparto QS 1 mm y 6 mm de altura.
- 6) Liofilización: Las condiciones aplicadas se describen a continuación, Congelación: escalonamiento de temperatura -45°C – temperatura del producto -39°C.
- 10 Sublimación: escalonamiento de temperatura -25°C – presión 50 microbar ?
Desecado secundario a 30°C.

2. RESULTADO

2.1. Antes de la liofilización

- 15 Tamaño antes de la ayuda de los crioprotectores 250 nm (Coulter N4+, método de medida: difusión casi elástica de la luz).
Sin modificación de tamaño después de la ayuda de los crioprotectores (antes de la liofilización).

2.2. Después de la liofilización

2.2.1. Aspecto y reconstitución

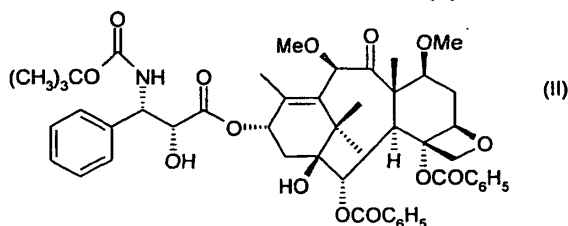
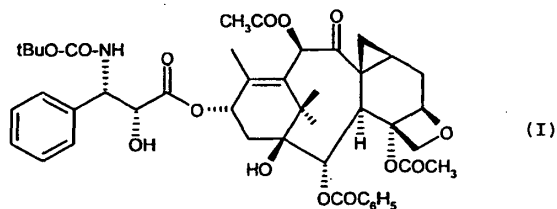
- Aspecto del liofilizado: sin colapso ni contracción ⇒ aspecto correcto.
- 20 Reconstitución con agua PPI: reconstitución inmediata, la emulsión obtenida es de aspecto homogéneo.

2.2.2. Tamaño después de la reconstitución

- Presencia de vesículas de tamaño comprendido entre 300 nm y 10 µm (sistema metaestable).
- Ninguna diferencia visible o medida entre maltosa y sacarosa, ni entre 1 ni 6 mm de altura de liofilizado.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones inyectables en forma de emulsión que contienen derivados de la clase de taxanos compuestos por una emulsión a base de un aceite farmacéuticamente aceptable en agua y de la composición de lecitina en la que el taxano está disuelto y responde a las fórmulas generales (I) o (II) siguientes:



5

caracterizadas por que contienen además un agente tensioactivo aniónico.

2. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que los aceites farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre las mezclas de aceite de soja y de triglicéridos con cadenas medias.

10 3. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que la lecitina es una lecitina natural seleccionada entre lecitina de huevo o de soja o de semisíntesis seleccionada entre las fosfatidilcolinas.

4. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que el agente tensioactivo aniónico es un fosfatidilglicerol o un ácido fosfatídico.

5. Composiciones según la reivindicación 4, caracterizadas por que el fosfatidilglicerol se selecciona entre el dilauroilfosfatidilglicerol (DLPG), el dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG) o el dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG).

15 6. Composiciones según la reivindicación 4, caracterizadas por que el ácido fosfatídico se selecciona entre las sales de sodio del ácido dilauroilglicerofosfatídico DLPA), del ácido dimiristoilglicerofosfatídico (DMPA) o del ácido dipalmitoilglicerofosfatídico (DPPA).

7. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que la relación ponderal entre la fosfatidilcolina o la lecitina y el fosfatidilglicerol o el ácido fosfatídico está comprendida preferentemente entre 500 y 3.

20 8. Composiciones según la reivindicación 7, caracterizadas por que la relación ponderal está preferentemente comprendida entre 100 y 10.

9. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que el pH de la formulación está ajustada entre 3 y 7 mediante la adición de ácido.

25 10. Composiciones según la reivindicación 9, caracterizadas por que el ácido se selecciona entre el ácido clorhídrico, cítrico o el ácido ascórbico.

11. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que se añade tampón que es la histidina.

12. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que la isotonicidad de la disolución se ajusta mediante la adición de glicerol.

30 13. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que la composición ponderal de la formulación está comprendida en los límites siguientes:

- fase aceitosa	10 a 30%
- lecitina o fosfatidilcolina	0,6 a 5%
- fosfatidilglicerol	0,01 a 0,2%
- glicerol	0 a 2,5%
- etanol	0 a 2%

35

- agua

c.s.p. 100%

14. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas por que se administran en inyección intravenosa por vía intravenosa.
- 5 15. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas por que las partículas tienen un tamaño comprendido entre 100 nm y 1 μ m.
16. Procedimiento de preparación de las composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la emulsión se realiza con ayuda de un aparato de microfluidización o de un homogeneizador de alta presión.