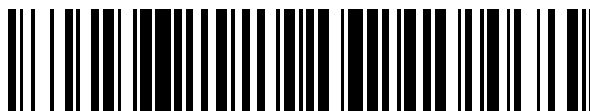


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 423**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

C07C 19/08 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2010 E 10778677 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2503999**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende propofol**

30 Prioridad:

23.11.2009 EP 09014548

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.03.2014

73 Titular/es:

**NOVALIQ GMBH (100.0%)
Im Neuenheimer Feld 515
69120 Heidelberg, DE**

72 Inventor/es:

**THEISINGER, BASTIAN y
THEISINGER, SONJA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 450 423 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

Composición farmacéutica que comprende propofol

5 **Antecedentes**

El propofol (2,6-diisopropilfenol, PM 178,27) es un compuesto farmacológicamente activo conocido como potente anestésico intravenoso. Rutinariamente se usa tanto para la inducción como para el mantenimiento de la anestesia. Se caracteriza por su rápido inicio de acción y sus efectos secundarios relativamente leves.

10 Físicamente, el propofol es un compuesto altamente lipófilo que se funde a aproximadamente 19 °C. A temperatura ambiente tiene el aspecto de un aceite. Su solubilidad en agua o en tampones acuosos es insignificante, lo que convierte al propofol en un compuesto cuya formulación supone un gran reto, en particular para la administración intravenosa, aunque también para otras vías. El único grupo ionizable de la molécula es su grupo hidroxilo, que, no obstante, no es adecuado para formar una sal hidrosoluble debido a su pK_a de 11. El coeficiente de partición de octanol/agua para el propofol es 6761:1 a un pH de 6-8,5.

15 El propofol fue desarrollado por primera vez por la empresa farmacéutica británica ICI (ahora AstraZeneca) como formulación intravenosa solubilizada que contenía cantidades sustanciales del solubilizante Cremophor® EL, un excipiente que no es bien tolerado. Poco después de la introducción en el mercado, varios informes de reacciones anafilácticas condujeron a la retirada de la formulación. Varios años después, AstraZeneca lanzó una nueva formulación de propofol con la marca Diprivan®, que todavía se usa hoy en día. Este producto es una emulsión de a/a que comprende el 1 % de propofol y el 10 % de aceite de soja en fase dispersa y el 1,2 % de lecitina de huevo purificada como emulsionante. La fase acuosa coherente contiene el 2,25 % de glicerol y cantidades pequeñas de EDTA e hidróxido sódico. En los últimos años, las formulaciones en emulsión genérica también han pasado a estar disponibles en varios países.

20 El propofol está indicado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general, sedación para adultos con ventilación mecánica y sedación del procedimiento. Otros usos clínicos que todavía están en experimentación incluyen el tratamiento del estado epiléptico, el tratamiento del dolor de cabeza, en concreto del dolor de cabeza por migraña, el tratamiento de la ansiedad y la neuroprotección en las lesiones cerebrales agudas. Estos usos a menudo solo requieren dosis subhipnóticas de propofol, como se indica en, por ejemplo, el documento WO 00/54588 A1.

25 En comparación con otros compuestos usados en anestésicos, el propofol tiene un perfil de seguridad notable. Sus efectos adversos normalmente son leves y fáciles de tratar. El efecto hipnótico de una sola dosis de propofol suele desvanecerse en minutos. El rápido inicio y recuperación, junto con sus efectos amnésicos, han convertido al compuesto en muy popular para la sedación y la anestesia. A diferencia de agentes similares, no parece inducir náuseas.

30 Entre los efectos adversos típicos se encuentran disminución de la presión arterial y apnea transitoria tras dosis de inducción. Habitualmente se observan movimientos mioclónicos leves. Otro aspecto frecuente de la emulsión de propofol es que produce dolor local en el lugar de la inyección o la infusión, razón por la cual algunos pacientes son tratados previamente con un anestésico local como la lidocaína. Se cree que la pequeña fracción de propofol disuelta en la fase acuosa de la emulsión es responsable de este dolor. Raros, pero más graves, son distonía, hiperlipidemias, pancreatitis y el denominado síndrome de infusión de propofol. Este potencial desarreglo metabólico letal se ha producido en pacientes enfermos tras una infusión prolongada de dosis altas de propofol en combinación con catecolaminas y/o corticosteroides.

35 Otras formulaciones intravenosas de propofol se han analizado clínicamente o introducir en el mercado más recientemente. Por ejemplo, se ha estudiado una emulsión al 1 % de propofol con solo el 5 % de aceite de soja y el 0,6 % de lecitina (Ampofol®). Es probable que esta formulación se pueda asociar con un riesgo menor de hiperlipidemia y pancreatitis. Al mismo tiempo, se ha descubierto que el dolor en el sitio de la inyección es todavía más pronunciado que con Diprivan®.

40 Otras formulaciones tales como Propofol-Lipuro® y propofol IDD-D® depende de una fracción más alta de triglicéridos de cadena media (TCM) para sustituir los triglicéridos de cadena larga (TCL) en el componente de aceite de la emulsión. Se asume que los TCM son mejor tolerados que los TCL, por pacientes tanto adultos como pediátricos. No obstante, también pueden liberar compuestos tóxicos, tales como acetoacetato, beta-hidroxibutirato y octanoatos.

45 Formulaciones que no son emulsión que se han sugerido para propofol incluyen soluciones acuosas en las que la sustancia farmacológica está presente en forma solubilizada con la ayuda de una ciclodextrina. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos hidrosolubles capaces de formar complejos de inclusión con moléculas huésped. En concreto, se han estudiado las soluciones de propofol con hidroxipropil-β-ciclodextrina y sulfobutiléter-β-ciclodextrina, respectivamente. No obstante, no se ha establecido si la farmacocinética de estas formulaciones es comparable a la de las emulsiones de propofol. Además, las dosis elevadas de ciclodextrinas a menudo se

relacionan con efectos hemolíticos y toxicidad renal.

El documento US 5.496.537 describe formulaciones en aerosol de propofol que comprenden propelentes de hidrofluorocarburo. No obstante, la inhalación de formulaciones impulsadas por propelente no es fácil para los
5 pacientes pediátricos o ancianos, que pueden no ser capaces de realizar las maniobras respiratorias requeridas. Además, la tolerabilidad pulmonar del propofol no se ha establecido.

Por tanto, existe la necesidad de mejoras adicionales en las formulaciones de propofol. Por ejemplo, existe la necesidad de disponer de formulaciones que no produzcan efectos tóxicos relacionados con el vehículo, tales como
10 hiperlipidemias o hemólisis. Además, existe la necesidad de disponer de formulaciones y procedimientos que permitan la administración de propofol de un modo conveniente, flexible y sin dolor.

Por tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una formulación de propofol que no posee una o más de las desventajas de las formulaciones conocidas en la actualidad. Otro objetivo es proporcionar procedimientos
15 para administrar propofol de un modo seguro, tolerable y cómodo para el paciente. Otros objetivos serán evidentes basándose en la descripción y a las reivindicaciones de la patente.

Breve descripción de la invención

20 En un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de propofol y un alcano semifluorado. Normalmente, la composición es una formulación líquida o un gel. En una realización preferida, el propofol se disuelve en el alcano semifluorado. La concentración de propofol en la composición puede ser del 1 % en peso o mayor, tal como el 5 % o mayor.

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona usos de composiciones de propofol basadas en alcanos semifluorados. En una realización concreta, las composiciones se administran por vía tópica, tal como en la mucosa oral o nasal, o mediante inhalación. Clínicamente, se pueden usar para inducir o mantener sedación o anestesia. Otros usos terapéuticos incluyen la prevención o el tratamiento de dolores de cabeza, tales como dolores de cabeza por migraña, la prevención o el tratamiento de náuseas, tales como náuseas inducidas por quimioterapia, el
30 tratamiento del estado epiléptico, trastornos de ansiedad, o proporcionar neuroprotección en traumatismos cerebrales.

En un aspecto adicional, la invención proporciona formas de dosificación farmacéutica que comprenden dichas composiciones de propofol, tal como cápsulas blandas, aerosoles orales, geles orales, líquidos orales, aerosoles
35 nasales o aerosoles nasales o aerosoles inhalables en forma de inhaladores de dosis medida o soluciones nebulizadoras, así como envases, recipientes o kits que comprenden las composiciones.

Otros aspectos más de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

40 Descripción detallada de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de propofol y un alcano semifluorado.

45 Como se usa en el presente documento, una composición farmacéutica es una composición que comprende al menos un ingrediente farmacológicamente activo o agente diagnóstico en combinación con al menos un excipiente farmacéutico.

Propofol significa el compuesto farmacológicamente activo 2,6-di(propan-2-il)fenol (Nº CAS 2078-54-8), o cualquiera de sus sales, solvatos, complejos, conjugados y derivados. Preferentemente, la invención se lleva a cabo con propofol sin derivar en su forma libre, como también está presente en los productos farmacológicos de propofol
50 disponibles actualmente, tal como Diprivan®.

Una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a una dosis, concentración o potencia que es útil para producir un efecto farmacológico deseado. Dependiendo del paciente (p. ej., adulto o niño, sano o enfermo) y del tipo de efecto que se desee (p. ej., sea sedación, anestesia o control del dolor de cabeza), la cantidad terapéuticamente eficaz de propofol puede diferir sustancialmente.

Los alcanos semifluorados son alcanos lineales o ramificados, algunos de cuyos átomos de hidrógeno han sido
60 sustituidos con flúor. En una realización preferida, los alcanos semifluorados (ASF) usados en la presente invención están compuestos por al menos un segmento de hidrocarburo no fluorado y al menos un segmento de hidrocarburo perfluorado. Particularmente útiles son los ASF que tienen un segmento de hidrocarburo no fluorado fijado a un segmento de hidrocarburo perfluorado, de acuerdo con la fórmula general $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, o dos segmentos de hidrocarburo perfluorado separados por un segmento de hidrocarburo no fluorado, de acuerdo con la fórmula
65 general $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$.

Otra nomenclatura que se usa en el presente documento se refiere a los AFS mencionados anteriormente que tienen dos o tres segmentos como RFRH y RFRHRF, respectivamente, en los que R_F designa un segmento de hidrocarburo perfluorado, R_H designa un segmento no fluorado. Como alternativa, los compuestos se pueden denominar F_nH_m y F_nH_mF_o, respectivamente, en los que F significa un segmento de hidrocarburo perfluorado, H significa un segmento de hidrocarburo no fluorado y n, m y o es el número de átomos de carbono del segmento respectivo. Por ejemplo, F3H3 se usa para perfluoropropilpropano. Además, este tipo de nomenclatura normalmente se usa para compuestos que tienen segmentos lineales. Por tanto, a menos que se indique lo contrario, debe suponerse que F3H3 significa 1-perfluoropropilpropano, el lugar de 2-perfluoropropilpropano, 1-perfluoroisopropilpropano o 2-perfluoroisopropilpropano.

Preferentemente, los alcanos semifluorados de acuerdo con las fórmulas generales F(CF₂)_n(CH₂)_mH y F(CF₂)_n(CH₂)_m(CF₂)_oF tienen tamaños del segmento que varían de 3 a 20 átomos de carbono, es decir, n, m y o se seleccionan de forma independiente en el intervalo de 3 a 20. Los ASF que son útiles en el contexto de la presente invención también se describen en los documentos US 6.262.126, EP-A 965334, EP-A 965329 y EP-A 2110126.

En una realización adicional, el alcano semifluorado es un compuesto de acuerdo con la fórmula RFRH, cuyos segmentos R_F y R_H son lineales y cada uno, aunque independientes entre sí, tienen de 3 a 20 átomos de carbono. En otra realización concreta, el segmento perfluorado es lineal y comprende de 4 a 12 átomos de carbono y/o el segmento no fluorado es lineal y comprende de 4 a 8 átomos de carbono. Los ASF preferidos incluyen, en concreto, los compuestos F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10. Los más preferidos actualmente para llevar a cabo la invención son F4H5, F6H6 y F6H8.

Opcionalmente, la composición puede comprender más de un ASF. Puede ser útil combinar ASF, por ejemplo, con el fin de alcanzar una propiedad diana concreta tal como una determinada densidad o viscosidad. Si se usa una mezcla de ASF, además se prefiere que la mezcla comprenda al menos uno de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10, y, en concreto, uno de F4H5, F6H6 y F6H8. En otra realización, la mezcla comprende al menos dos miembros seleccionados de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10, y, en concreto, al menos dos miembros seleccionados de F4H5, F6H6 y F6H8.

Los ASF líquidos son química y fisiológicamente inertes, incoloros y estables. Sus densidades típicas varían de 1,1 a 1,7 g/cm³ y su tensión superficial puede ser tan baja como de 19 mN/m. Los ASF del tipo RFRH son insolubles en agua, pero también algo anfífilos, en los que la lipofilidad creciente se correlaciona con un incremento del tamaño del segmento no fluorado.

Los ASF líquidos del tipo RFRH se están usando comercialmente en oftalmología, en concreto para desplegar y reappicar una retina, para tamponar a largo plazo como sustituto del humor vítreo (H. Meinert y col., European Journal of Ophthalmology, Vol. 10(3), pp. 189-197, 2000), y como soluciones de lavado para aceite de silicio residual tras cirugía vítreoretiniana. Experimentalmente, también se han usado como sustitutos sanguíneos (H. Meinert y col., Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology, Vol. 21(5), pág. 583-95, 1993). Estas solicitudes han establecido que los ASF son compuestos fisiológicamente bien tolerados.

Por otro lado, hasta hoy no se han usado ASF como excipientes en productos farmacológicos aprobados.

Sorprendentemente, ahora los inventores han descubierto que los ASF no solo son capaces de disolver el propofol a cantidades inesperadamente elevadas, sino que las soluciones resultantes también son muy ventajosas en otros aspectos. Por ejemplo, cuando se administran en la piel o en una mucosa, muestran un excelente comportamiento de diseminación. Al mismo tiempo, no producen ninguna irritación, que normalmente se observa cuando los disolventes orgánicos se aplican en la piel o en una mucosa. Además, dado que los ASF proporcionan una alternativa sin lípidos a las formulaciones existentes, tales como Diprivan[®], evitan el problema de la hiperlipidemia mediada por vehículo.

La solubilidad del propofol en ASF es importante. Con la mayoría de los ASF, incluidos los más preferidos, es decir F4H5, F6H6 y F6H8, el propofol es completamente miscible y en otros exhibe una solubilidad muy alta. Se ha descubierto que las soluciones de ASF que tienen una concentración de propofol de hasta 960 mg/ml son posibles.

Por tanto, la invención también proporciona preparaciones líquidas de propofol altamente concentradas. Con el fin de permitir una dosificación y administración segura y cómoda, normalmente la composición de la invención tendrá una potencia (es decir, concentración de propofol) en el intervalo de aproximadamente el 0,001 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso. En otras realizaciones, la concentración de propofol es de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso o de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso o de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso o de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso, respectivamente. En realizaciones adicionales, la potencia es de aproximadamente el 1 % en peso o mayor, tal como de aproximadamente el 2 % en peso, el 5% en peso, el 10 % en peso, el 20 % en peso o el 25 % en peso.

Los efectos combinados de la capacidad de solubilización elevada del propofol, el buen comportamiento de diseminación y la falta de irritación sobre, por ejemplo, las mucosas, también permiten la administración no

inyectable de propofol para obtener efectos sistémicos. Por ejemplo, la composición de la invención puede estar diseñada como solución concentrada (p. ej., del 2 a 20 % en peso) para administración transmucosa (p. ej., bucal o sublingual). La elevada concentración del fármaco en la composición proporciona una elevada fuerza impulsora para la captación del principio activo a través de la barrera mucosa hacia la circulación sanguínea. Al mismo tiempo, las
5 excelentes propiedades de diseminación garantizan el contacto íntimo de la formulación con la mucosa. Dado que el propofol es una molécula pequeña y lipófila, en estas circunstancias se puede esperar que se absorba rápidamente a través de una mucosa.

Como alternativa, la composición se puede administrar por la vía oral convencional, es decir mediante ingestión. Opcionalmente, una cápsula dura o blanda rellena de líquido podría usarse como una forma de dosificación para este fin. Para un régimen de dosificación más flexible, también es útil una solución oral simple dispensada a partir de un recipiente de cristal o de plástico adecuado.

Para la mayoría de los fines, será ventajoso hacer uso completo de la capacidad de solubilización elevada de los ASF para propofol y el diseño de la composición como solución completa, es decir estando toda, o esencialmente toda, la sustancia farmacológica contenida en ella en forma disuelta.

Preferentemente, la composición está en forma líquida o en forma de gel. Como se usa en el presente documento, un gel se define en virtud de sus propiedades reológicas. Un gel que se puede usar como dosificación farmacéutica es semisólido: se comporta como un sólido tras ejercer una fuerza de cizalladura baja, pero por encima de un determinado umbral de fuerza, el denominado "punto de rendimiento", se comporta como un fluido viscoso. Dependiendo del sitio y el modo de acción deseado, puede ser útil diseñar la composición de la invención como un gel en lugar de cómo una solución líquida, por ejemplo con el fin de conseguir una retención más prolongada en un sitio de administración tópico. Por otro lado, la forma líquida es particularmente ventajosa si la composición se usa
20 como material de carga para una cápsula sublingual, como pulverizador oromucoso o nasal, o como aerosol inhalable.

Con el fin de convertir la composición en un gel se puede añadir un excipiente o mezcla de excipientes formadores de gel adecuados. Dicho excipiente puede ser un material sólido que es miscible con el ASF o los ASF en los que se disuelve la sustancia farmacológica, tal como un ASF sólido, o puede ser un material que se disuelve coloidalmente en los ASF y forma una red tridimensional de moléculas asociadas que dan lugar al comportamiento semisólido. Ejemplos de excipientes capaces de gelación en sistemas sin agua incluyen dióxido de silicio coloidal (sílice ahumada), tal como Aerosil[®] 200, ciertos triterpenos (como se enseñan en, por ejemplo, el documento DE 102004030044 A1), éster metílico de de N-estearoil-L-alanina, monoestearato de sorbitano y derivados de celulosa, tales como etilcelulosa.

Esté en forma de un líquido o un gel, la composición puede comprender otros excipientes farmacéuticos según sea necesario. Por ejemplo, puede incorporar un disolvente orgánico adicional que es fisiológicamente aceptable, tal como etanol, acetona, acetato de etilo, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, parafina líquida, un aceite de triglicérido, hidrofluorocarburos tales como HFA 134a y/o HFA 227, mono o diglicéridos líquidos o similares. En función de qué ASF se han seleccionado, la solubilidad de dichos disolventes puede estar limitada, lo que puede restringir la cantidad a la cual se puede incorporar el disolvente. La presencia de dichos disolventes puede ser útil para modificar las propiedades de la composición, por ejemplo la densidad, la viscosidad, la tensión superficial o la presión de vapor. También puede ser útil para solubilizar mejor otro excipiente que también se requiera en la composición, si este excipiente no se disuelve fácilmente en el ASF seleccionado.

Si se pretende administrar la composición en forma de aerosol, tal como aerosol intraoral, nasal o pulmonar, puede ser útil incorporar un propelente, tal como HFA 134a y/o HFA 227.

En función del uso concreto que se pretende, puede ser o no aconsejable añadir un disolvente orgánico hidrófilo con el fin de incorporar también algunas cantidades minoritarias de agua. En una de las realizaciones preferidas, la composición de la invención carece esencialmente de agua.

Opcionalmente, la composición puede comprender un tensioactivo. La incorporación de un tensioactivo puede ser útil para incrementar la interacción de la formulación con líquidos acuosos, tal como con el moco de la mucosa oral o nasal, y puede mejorar adicionalmente la diseminación de la composición, en concreto en superficies corporales húmedas. Opcionalmente, se puede usar más de un tensioactivo. Los tensioactivos adecuados se pueden seleccionar de tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos y zwitteriónicos, que son fisiológicamente aceptables a la luz de la vía de administración prevista. Ejemplos de tensioactivos potencialmente útiles incluyen lecitinas nativas y purificadas, fosfolípidos semisintéticos, poloxámeros, glicéridos pegilados, Cremophor[®] EL, Cremophor[®] RH 40, Cremophor[®] RH 60, d- α -tocoferol polietilenglicol 1000 succinato, polisorbato 20, polisorbato 80, Solutol[®] HS 15, monooleato de sorbitano, Labrafil[®] M-1944CS, Labrafil[®] M-2125CS, Labrasol[®], Gellucire[®] 44/14, Softigen[®] 767 y ésteres de ácidos mono- y di-grasos de PEG 300, 400 o 1750.

Además, la composición puede incorporar un antioxidante, opcionalmente en combinación con un sinergista, por ejemplo si uno de los excipientes en la formulación tiende a la degradación oxidativa. Ejemplos de antioxidantes y

sinergistas potencialmente adecuados incluyen vitamina E o derivados de la vitamina E, tales como vitamina E-TPGS, licopeno y sus derivados, ésteres de ácido gálico, hidroxianisol de butilo e hidroxitolueno de butilo.

5 Otros excipientes farmacéuticos que se pueden añadir según sea necesario incluyen agentes colorantes, aromatizantes, agentes enmascaradores del gusto, edulcorantes, agentes bioadhesivos, modificadores de la viscosidad, estabilizantes, conservantes y similares. Ejemplos de aromatizantes liposolubles adecuados incluyen aceites esenciales, tales como aceite de menta y aceite de eucalipto, alcáñfor y mentol. Ejemplos de conservantes útiles incluyen ácido sórbico, meti-, propil-, butil- y bencil parabeno, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, fenol, fenoxietanol, clorocresol y metacresol. En una realización preferida, la composición está sin embargo, 10 sustancialmente libre de lípidos, tales como triglicéridos o fosfolípidos, con el fin de evitar toxicidades relacionadas con lípidos, como hiperlipidemia.

Por otro lado, y en contraste con las formulaciones de propofol conocidas actualmente, las composiciones de la invención a menudo no requerirán la incorporación de un conservante, ya que son, preferentemente, 15 preparaciones sin agua. De acuerdo con esto, una realización adicional de la invención es una composición sin agua, sin conservante, que comprende propofol y al menos un ASF. Dado que los conservantes a menudo se asocian con el riesgo de reacciones adversas, tales como hipersensibilidad, es una ventaja considerable de la presente invención proporcionar composiciones sin conservantes que no tienden a sufrir contaminación microbiana.

20 En una realización concreta adicional, la composición de la invención es estéril. La esterilidad se puede conseguir esterilización en autoclave la formulación después de cargarla en un medio de envase primario adecuado, por ejemplo mediante autoclavado o gammaesterilización. Como alternativa, la composición puede esterilizarse mediante filtración y, después, cargarse en asepsia en envases primarios estériles como viales de cristal o de plástico y sellarse.

25 En otro aspecto, la invención también está dirigida a formas de dosificación que comprenden una composición como se describe en el presente documento. Se entiende que las formas de dosificación son tipos de composiciones farmacéuticas o productos farmacológicos que son adecuados para administración. Por ejemplo, las formas de dosificación de interés que pueden comprender la composición son cápsulas de gelatina blanda, pulverizadores 30 (intra)orales, líquidos (intra)orales, geles (intra)orales, pulverizadores nasales, inhaladores de dosis medidas, soluciones nebulizadoras, gotas óticas, enema rectal y similares.

Un tipo preferido de cápsula de gelatina blanda está diseñado para administración oral o intraoral. Como la mayoría de las formulaciones en cápsula convencionales, simplemente se puede usar para tragarla. Para administración 35 intraoral, la cubierta de la cápsula se puede adaptar para que se rompa fácilmente al masticarla, de forma que la composición líquida o de tipo gel se libere en la cavidad oral. Debido a las propiedades del propofol y a su elevada concentración en la composición, el fármaco puede, de este modo, absorberse en la circulación sanguínea a través de la mucosa oral, por ejemplo, la mucosa sublingual, gingival o bucal. Una ventaja concreta de la cápsula de gelatina blanca con una carga líquida o semisólida para administración oral es que combina las ventajas típicas de 40 las formas de dosificación sólidas (dosificación precisa, comodidad de manipulación y administración, estabilidad elevada y semivida prolongada), con la capacidad de absorción oromucosa que conduce a un inicio rápido del efecto farmacológico, sin ninguna posibilidad de efecto de primer pase limitante de la biodisponibilidad.

45 Como alternativa, si la composición se administra en otras formas de dosificación intraoral, tales como líquidos o pulverizadores intraorales, la ventaja de dichas realizaciones es que es particularmente fácil la aplicación de esquemas de dosificación flexibles. Por ejemplo, la dosis se puede ajustar fácilmente para tener en cuenta el efecto farmacológico deseado (p. ej., sedación, anestesia o control del dolor de cabeza por migraña), el tipo de paciente (enfermo o sano, adulto o niño). Además, la administración de un líquido o pulverizador intraoral para captación oromucosa permite un tipo de tratamiento de dosis-efecto en el que se administran dosis consecutivas hasta que se 50 observa el efecto deseado en el paciente.

En una realización adicional, la composición se usa para administración nasal. De acuerdo con este uso, la composición se puede presentar como pulverizador nasal o en forma de un aerosol nebulizado cuya distribución del tamaño de la gota y la dinámica del fluido se adaptan para conseguir un grado alto de depósito del aerosol sobre la 55 mucosa nasal. Desde la mucosa nasal, la absorción de moléculas lipófilas pequeñas a la circulación sanguínea es posible y la composición de la invención es muy adecuada para permitir esta vía de administración, ya que comprende la sustancia farmacológica en una concentración alta, pero también en un vehículo bien tolerado. Además, se ha descubierto que la composición de la invención se puede atomizar fácilmente usando un frasco pulverizador nasal convencional con un cabezal atomizador, que genera gotas de aproximadamente 0,1 a 10 µm de diámetro. 60

De hecho, la realización de acuerdo a la cual la composición se envasa y presenta como un frasco pulverizador con un atomizador tiene la ventaja adicional de que podría usarse para administración tanto intraoral como nasal.

65 Como se ha mencionado, la composición también se puede administrar en los pulmones mediante inhalación, usando, por ejemplo, un inhalador de dosis medida o un nebulizador. Esto es posible porque los ASF son altamente

biocompatibles y fisiológicamente inertes, incluso cuando se inhalan.

Preferentemente, las composiciones y formas de dosificación proporcionadas por la presente invención se usan como medicamentos para todos los pacientes que se puedan beneficiar de recibir propofol. En concreto, los usos médicos para la inducción o el mantenimiento de anestesia o sedación, la prevención o tratamiento de dolores de cabeza, como el dolor de cabeza por migraña, la prevención o tratamiento de las náuseas, tales como las náuseas inducidas por quimioterapia, la protección del tejido nervioso central (neuroprotección) en traumatismos o lesiones cerebrales y el control de la ansiedad se proponen como particularmente ventajosos.

Además, las composiciones y formas de dosificación también se pueden usar como medicamentos veterinarios, para ganado y animales de compañía. En concreto, se ha propuesto el uso para iniciar y/o mantener la anestesia y la sedación, y controlar la ansiedad.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención; no obstante, no deben entenderse como limitantes del ámbito de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

En condiciones asépticas, a 100 ml de perfluorobutilpentano (F4H5) se añade 1 mg ($5,6 \cdot 10^{-3}$ mmol) de propofol en agitación para formar una solución transparente. Después de 15 minutos más de agitación, la solución se esteriliza mediante filtración y se carga en viales de cristal marrón estériles, que después se sellan.

Ejemplo 2

En condiciones asépticas, a 1 ml de perfluorobutilpentano (F4H5) se añade 1 mg ($5,6 \cdot 10^{-3}$ mmol) de propofol en agitación para formar una solución transparente. Después de 15 minutos más de agitación, la solución se esteriliza mediante filtración y se carga en un vial de cristal marrón estéril, que después se sella.

Ejemplo 3

En condiciones asépticas, a 1 ml de perfluorobutilpentano (F4H5) se añade 100 mg (0,56 mmol) de propofol en agitación para formar una solución transparente. Después de 15 minutos más de agitación, la solución se esteriliza mediante filtración y se carga en un vial de cristal marrón estéril, que después se sella.

Ejemplo 4

En condiciones asépticas, a 1 ml de perfluorobutilpentano (F4H5) se añade 1 g (5,6 mmol) de propofol en agitación para formar una solución transparente. Después de 15 minutos más de agitación, la solución se esteriliza mediante filtración y se carga en un vial de cristal marrón estéril, que después se sella.

Ejemplo 5

En condiciones asépticas, a 1 ml de perfluorohexiloctano (F6H8) se añade 100 mg (0,56 mmol) de propofol en agitación para formar una solución transparente. Después de 15 minutos más de agitación, la solución se esteriliza mediante filtración y se carga en un vial de cristal marrón estéril, que después se sella.

Ejemplo 6

En condiciones asépticas, a 0,5 ml de perfluorohexiloctano (F6H8) y 0,5 ml de perfluorobutilpentano (F4H5) se añaden 100 mg (0,56 mmol) de propofol en agitación para formar una solución transparente. Después de 15 minutos más de agitación, la solución se esteriliza mediante filtración y se carga en un vial de cristal marrón estéril, que después se sella.

Ejemplo 7

En condiciones asépticas, a 1 ml de perfluoronexiloctano (F6H8) se añade 1 g (5,6 mmol) de propofol en agitación para formar una solución transparente. Después de 15 minutos más de agitación, la solución se esteriliza mediante filtración y se carga en un vial de cristal marrón estéril, que después se sella.

Ejemplo 8

En condiciones asépticas, a 1 ml de perfluorobutilpentano (F4H5) se añaden 100 mg (0,56 mmol) de propofol y 2 mg ($4,6 \cdot 10^{-3}$ mmol) de α -tocoferol en agitación para formar una solución transparente. Después de 15 minutos más de agitación, la solución se esteriliza mediante filtración y se carga en un vial de cristal marrón estéril, que después se

sella.

Ejemplo 9

5 En condiciones asépticas, a 1 ml de perfluorohexiloctano (F6H8) se añaden 100 mg (0,56 mmol) de propofol y 30 mg ($7 \cdot 10^{-2}$ mmol) de α -tocoferol en agitación para formar una solución transparente. Después de 15 minutos más de agitación, la solución se esteriliza mediante filtración y se carga en un vial de cristal marrón estéril, que después se sella.

10 Ejemplo 10

En condiciones asépticas, a 1 ml de perfluorobutilpentano (F4H5) se añaden 100 mg (0,56 mmol) de propofol y 10 mg ($6,6 \cdot 10^{-2}$ mmol) de alcanfor en agitación para formar una solución transparente. Después de 15 minutos más de agitación, la solución se esteriliza mediante filtración y se carga en un vial de cristal marrón estéril, que después se sella.

Ejemplo 11

20 En condiciones asépticas, a 1 ml de perfluorobutilpentano (F4H5) se añaden 100 mg (0,56 mmol) de propofol y 100 mg (2,2 mmol) de etanol en agitación para formar una solución transparente. Después de 15 minutos más de agitación, la solución se esteriliza mediante filtración y se carga en un vial de cristal marrón estéril, que después se sella.

Ejemplo 12

25 En condiciones asépticas, a 1 ml de perfluorohexilhexano (F6H6) se añaden 100 mg (0,56 mmol) de propofol y 100 mg (2,2 mmol) de etanol en agitación para formar una solución transparente. Después de 15 minutos más de agitación, la solución se esteriliza mediante filtración y se carga en un vial de cristal marrón estéril, que después se sella.

30 Ejemplo 13

De forma análoga al ejemplo 1 se prepararon dos soluciones de propofol que tienen un contenido nominal de propofol de 400 mg/g. Como disolvente, la primera solución estaba compuesta por perfluorobutilpentano (F4H5), mientras que la segunda solución estaba compuesta por perfluorohexiloctano (F6H8). No se usaron otros ingredientes. Para analizar su estabilidad, los viales de la muestra de las soluciones respectivas se almacenaron a 25 °C/HR del 60 %, 30 °C/HR del 65 % y 40 °C/HR del 75 %, respectivamente. Después de uno y después de tres meses de almacenamiento, las muestras se analizaron mediante CG/EM de acuerdo con el epígrafe 2.2.2 de la Farmacopea Europea. Como resultado, el contenido en propofol en todas las muestras estaba bien por encima del 95 % del valor nominal y, también, muy por encima del 95 % del contenido real medido inmediatamente tras la preparación de las soluciones, lo que indica una buena estabilidad de las formulaciones. La Tabla 1 muestra los resultados con detalle. Los porcentajes mostrados son respecto al contenido de propofol nominal.

Tabla 1

	F4H5			F6H8		
	25°C/60 %	30°C/65 %	40°C/75 %	25°C/60 %	30°C/65 %	40°C/75 %
Inicio (t= 0)	106,2%	106,2%	106,2%	99,2%	99,2%	99,2%
1 mes	105,4%	105,4%	105,2%	98,7%	98,7%	98,3%
3 meses	105,3%	105,1%	105,0%	98,3%	98,3%	98,1%

45

Ejemplo 14

De forma análoga al ejemplo 13 se prepararon dos soluciones de propofol que tienen un contenido nominal de propofol de 300 mg/g, como alternativa usando perfluorobutilpentano (F4H5) o perfluorohexiloctano (F6H8) como únicos excipientes. De cada formulación, a tres ratas Wistar anestesiadas se les administró por vía oral una cantidad que representaba 100 mg de propofol por kg de peso corporal. En concreto, se aleatorizaron las ratas Wistar (n= 3, para cada grupo) de 348 ± 24 g de peso a los grupos experimentales. Los animales recibieron oxígeno previo y fueron anestesiados con ketamina (Ketanest® 10%, Pfizer, Karlsruhe, Alemania) y xilazina (Rompun®, BayerVital, Leverkusen, Alemania). Se introdujeron catéteres vasculares (Portex, Smiths medical, Kent, Reino Unido) en la arteria y la vena femoral. Los animales anestesiados se colocaron en posición supina, se diseccionó la parte anterior del cuello y se efectuó una traqueotomía. Para evitar el desplazamiento gástrico o enteral de los compuestos de ensayo se realizó una ligadura del esófago proximal. Se monitorizó la presión arterial fijando los catéteres vasculares a transductores de presión estándar. La frecuencia cardíaca se monitorizó mediante electrocardiograma (ECG). La temperatura corporal se monitorizó de forma continua usando una sonda rectal y se mantuvo la normotermia con

55

almohadillas eléctricas de calentamiento. La anestesia se mantuvo con infusiones intravenosas continuas de ketamina y xilazina hasta finalizado el experimento. La presión arterial y el ECG se monitorizaron y adquirieron mediante un registrador calibrado online de múltiples canales (MedIS, Medical Device Integration System, Hochschule Mannheim, Alemania). Se ventiló a los animales con un respirador neonatal Fabian Plus® (Acutronic Medical Systems AG, Hirzel, Suiza) usando un modo de control de la presión (IPPV) con un FiO₂ de 0,6, un volumen corriente de 6 ml/kg, una presión teleespiratoria positiva de 3 cm H₂O y una frecuencia respiratoria de 70-80 min⁻¹.

Las muestras de sangre basales (0,2 µl) se recogieron antes de la introducción en la boca de los compuestos de ensayo (valores basales). Las formulaciones de propofol basadas en F4H5 y F6H8 se administraron en forma de bolos en la bolsa bucal de los animales usando una pipeta de laboratorio. Cada animal recibió 100 mg/kg de peso corporal de la solución respectiva. De media, cada animal recibió 34 ± 2 mg de propofol. Las muestras de sangre (0,2 µl) se recogieron a los 5, 10, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos tras la aplicación bucal de los compuestos de ensayo. Las muestras se centrifugaron y almacenaron a -20 °C hasta su análisis. La determinación de las concentraciones de propofol se realizó con espectrometría de masas (EM) y cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC).

Como resultado, la monitorización hemodinámica proporcionó pruebas de que las formulaciones eran bien toleradas. No se observaron cambios en la frecuencia cardíaca ni en la presión arterial.

La captación sistémica de propofol se indicó por medio de los niveles plasmáticos medios elevados por encima de 100 ng/ml tras 10 minutos en el caso de la formulación basada en F4H5 y 15 minutos en el caso de la formulación basada en F6H8. Dentro del tiempo de obtención de muestras, los niveles plasmáticos máximos de 334 ng/ml se observaron con la formulación basada en F4H5 a los 120 minutos y de 259 ng/ml tras 60 minutos en el caso de la formulación basada en F6H8. No obstante, al menos para la formulación basada en F4H5, parecía que los niveles máximos plasmáticos reales no se habían alcanzado todavía al final del experimento. Las concentraciones para todos los tiempos de obtención de muestras se indican en la tabla 2. En términos generales, dichas concentraciones de propofol son ligeramente menores que las observadas habitualmente en la anestesia general usando propofol, pero, no obstante, se cree que son eficaces para sedación, por ejemplo en el contexto de los cuidados intensivos.

Tabla 2

min	F4H5		F6H8	
	C _{av} (ng/ml)	SD (ng/ml)	C _{av} (ng/ml)	SD (ng/ml)
Inicio (t= 0)	0	n/a	0,0	n/a
5	0	n/a	0,0	n/a
10	108,5	72,4	0,0	n/a
15	147,8	92,8	120,6	14,7
30	215,2	35,9	218,1	n/a
45	180,8	53,4	219,7	115,7
60	262,2	108,0	259,4	137,3
90	266,8	51,8	182,7	51,3
120	334,3	29,3	213,1	5,0

C_{av}: Concentraciones plasmáticas medias de propofol (n= 3)

SD: Desviación estándar

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de propofol en un alcano semifluorado.
- 5
2. La composición de la reivindicación 1, caracterizada porque el alcano semifluorado es un compuesto de fórmula
- RFRH
- 10 o de fórmula:
- RFRHRF
- 15 en la que RF es un segmento hidrocarburo perfluorado con 20 o menos átomos de carbono, y en la que RH es un segmento hidrocarburo no fluorado con de 3 a 20 átomos de carbono.
3. La composición de la reivindicación 2, caracterizada porque el alcano semifluorado es un compuesto de fórmula
- RFRH
- 20 en la que RF es un segmento hidrocarburo perfluorado lineal con de 3 a 10 átomos de carbono, y en la que RH es un grupo alquilo lineal con de 3 a 10 átomos de carbono.
4. La composición de la reivindicación 3, caracterizada porque el alcano semifluorado se selecciona de F4H5, F6H6 y F6H8.
- 25
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la concentración de propofol es de aproximadamente el 1 % en peso o mayor.
- 30
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque esencialmente todo el propofol comprendido en la misma está en forma disuelta.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que está en forma de un líquido o un gel.
- 35
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que está sustancialmente libre de lípidos, tales como triglicéridos o fosfolípidos.
9. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 40
10. La forma de dosificación de la reivindicación 9, que se selecciona de una cápsula blanda o un pulverizador oral, un pulverizador nasal, un aerosol inhalable, un gel oral y un líquido oral.
11. Un kit farmacéutico que comprende un recipiente y, en su interior, la composición de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el recipiente comprende un medio para atomizar la composición.
- 45
12. La composición de las reivindicaciones 1 a 8 o la forma de dosificación de las reivindicaciones 9 o 10 para su uso como medicamento.
- 50
13. La composición o la forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 12 para el uso de la reivindicación 12, caracterizado porque el medicamento es para administración oral, oromucosal o nasal.
14. La composición o la forma de dosificación de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13, caracterizada porque el medicamento es para su uso para inducir anestesia, sedación, para uso en neuroprotección en lesiones cerebrales o para uso en el tratamiento del dolor de cabeza por migraña o náuseas.
- 55
15. La composición de las reivindicaciones 1 a 8 o la forma de dosificación de las reivindicaciones 9 o 10 para uso como un medicamento veterinario.