

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 419**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2010 E 10762950 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2459221**

54 Título: **Formulación farmacéutica**

30 Prioridad:

30.07.2009 FR 0903742

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

05.05.2014

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BURNOUF, JEAN-PIERRE y
BENARD, TSIALA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

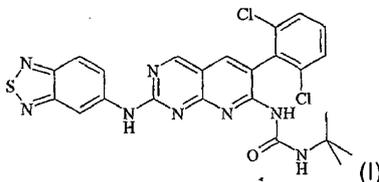
ES 2 458 419 T3

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).

DESCRIPCION

Formulación farmacéutica

La presente solicitud se refiere a una formulación farmacéutica que comprende como principio activo el compuesto de fórmula (I):



5

o una sal de este compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable.

[Problema técnico]

10 La administración de un agente anticanceroso por vía intravenosa es la vía de administración preferida en oncología ya que permite una difusión rápida del agente en el flujo sanguíneo. A veces se trata de la única forma de administración cuando el agente no presenta una biodisponibilidad suficiente cuando se administra por otra vía distinta de la vía oral.

El compuesto de fórmula (I) presenta una baja solubilidad en diferentes medios (véase la Tabla I).

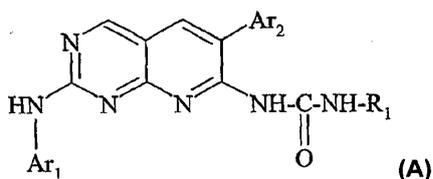
TABLA I

medio	solubilidad [mg/g]
agua	< 0,006
PEG 400	9,5
propilenglicol	1
etanol	3,8
terc-butanol	1,2

15 Ahora bien, es necesario poder disponer de una formulación farmacéutica estable que sea manipulable y que permita administrar una cantidad suficiente y eficaz del compuesto de fórmula (I), del orden de algunas centenas de mg. Es igualmente necesario que la formulación farmacéutica sea estable química y físicamente al igual que la disolución para perfusión obtenida después de dilución en un medio isotónico.

[Estado de la técnica]

20 La patente internacional WO 2007/003765 describe derivados de pirido[2,3-d]pirimidina de fórmula (A) :



que puede administrarse en forma de disolución.

La patente internacional WO 08102075 describe la utilización del compuesto de fórmula (I) en el tratamiento de leucemias. Se puede administrar el compuesto en forma de disolución. Puede ser una de las siguientes:

25 • PEG 400 al 22% / Solutol® HS15 al 5% / G5 al 73% para el tratamiento por vía iv de ratones portadores de tumores Kasumi1, siendo G5 una disolución de glucosa al 5% en agua;

- LABRASOL® al 21% / SOLUTOL® HS15 al 5% / HCl 0,001 N al 74% para el tratamiento por vía oral de ratones portadores de tumores Kasumi1 o KG1 ;

- DMSO al 5% / TWEEN® 80 al 10% / H₂O al 85% para el tratamiento por vía intra-peritoneal de ratones portadores de tumores EOL-1.

5 Las formulaciones descritas se administran pues tal cual a ratones y no se destinan a ser diluidas para formar una disolución para perfusión.

[Descripción breve de la invención]

10 La invención es relativa a una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) en forma de base o en forma de una sal de un ácido farmacéuticamente aceptable solubilizado en una mezcla de etanol y de un tensioactivo que comprende una mezcla del mono- y del di-éster polietoxilado del ácido 12-hidroxiesteárico descrito a continuación en la presente memoria.

15 El tensioactivo comprende de 35 a 55% en peso de mono- y di-éster y de 30 a 40% de polietilenglicol H(OCH₂CH₂)_n-OH. Comprende en peso como componentes mayoritarios de 35 a 55% de mono- y di-éster y de 30 a 40% de polietilenglicol H(OCH₂CH₂)_n-OH, así como otros compuestos que forman el complemento a 100%. Comprende en peso como de 10 a 20% de mono-éster, de 25 a 35% de diéster y de 30 a 40% de polietilenglicol H(OCH₂CH₂)_n-OH, así como de otros compuestos que forman el complemento a 100%.

Se puede tratar del tensioactivo macrogol 15 hidroxiesterato en una relación en peso tensioactivo/etanol que va de 25/75 a 80/20, de preferencia de 73/27 a 77/23.

20 La relación tensioactivo/etanol va de 73/27 a 77/23 y la concentración de compuesto de fórmula (I) va de 5 a 25 mg/ml.

La formulación farmacéutica está destinada a ser diluida para formar una disolución para perfusión.

La invención se refiere también a un procedimiento de preparación de la formulación farmacéutica que comprende las etapas siguientes:

- se calienta el tensioactivo hasta que se vuelve líquido ;
- 25 • se añade etanol;
- se enfría la mezcla tensioactivo/etanol hasta temperatura ambiente;
- se añade el compuesto de fórmula (I) a la mezcla enfriada;
- se esteriliza la mezcla final, preferentemente por filtración.

30 La invención se refiere también a una disolución para perfusión que comprende el compuesto de fórmula (I) en forma de base o en forma de sal de un ácido farmacéuticamente aceptable obtenida por dilución de 1 volumen de la disolución farmacéutica en 20 a 500 volúmenes de una disolución isotónica. El compuesto de fórmula (I) a una concentración que va de 0,01 a 1,2 mg/ml, dicho tensioactivo a una concentración que va de 0,48 a 37 mg/ml y etanol a una concentración que va de 0,35 a 35 mg/ml se diluyen en la disolución isotónica. La disolución para perfusión se destina a ser administrada a un ser humano.

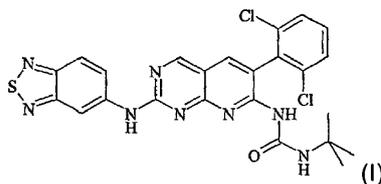
35 La invención también se refiere a un procedimiento de preparación de la disolución para perfusión que consiste en diluir 1 volumen de la disolución farmacéutica en 20 a 500 volúmenes de la disolución isotónica

La invención también se refiere a un frasco que contiene la disolución farmacéutica y una bolsa de perfusión que contiene la disolución para perfusión.

40 La invención también se refiere a la utilización de un tensioactivo tal como se definió anteriormente para la preparación de una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) en forma de base o en forma de sal de ácido farmacéuticamente aceptable, estando destinada esta formulación a ser diluida para formar una disolución para perfusión.

[Descripción detallada]

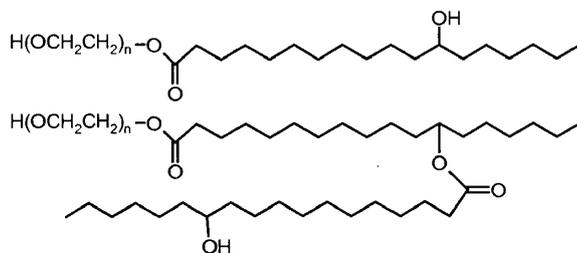
La invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) :



5 en forma de base o en forma de sal de un ácido farmacéuticamente aceptable, solubilizada en una mezcla de etanol y tensioactivo macrogol 15 hidroxisteárate en una relación en peso tensioactivo /etanol que va de 25/75 a 80/20, preferentemente de 73/27 a 77/23.

La formulación farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I) solubilizado en una mezcla :

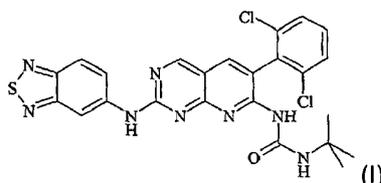
- de etanol y
- un tensioactivo que comprende una mezcla del mono- y di-éster polietoxilado del ácido 12-hidroxisteárico que tiene las fórmulas respectivas:



siendo n un número entero que va de 15 a 16,

en una relación en peso tensioactivo /etanol que va de 25/75 a 80/20, preferentemente de 73/27 a 77/23.

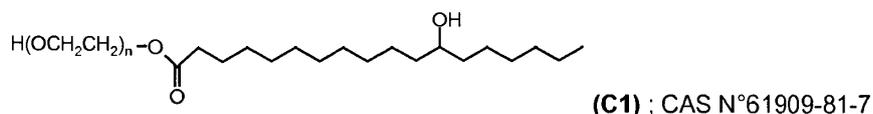
El compuesto de fórmula (I) :



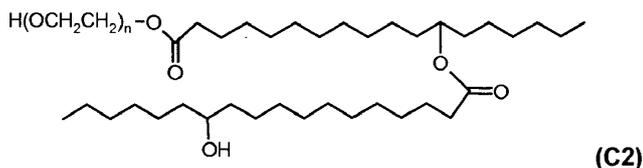
15 es un agente anticanceroso utilizable en el tratamiento de las leucemias descritas en la patente europea EP 1902054 B1. Puede estar en forma de base (véase la fórmula (I)) o en forma de sal de un ácido farmacéuticamente aceptable ; véase con este propósito, « Remington's pharmaceutical sciences », 17a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1.985 y Berge et al., « Pharmaceutical salts » J. Pharm. Sci. 1.977, 66, 1-19.

20 El tensioactivo hidrófilo no iónico que se utiliza se obtiene haciendo reaccionar hacia 110-165°C ácido 12-hidroxisteárico y óxido de etileno en presencia de un catalizador básico tal como K₂CO₃ según se explica en « Synthetic Detergents from Animal Fats. VIII. The Ethenoxylation of Fatty Acids and Alcohols » A. N. Wrigley J. Am. Oil. Chem. Soc. 1.957, 34, 39-43 o J. V. Karabinos J. Am. Oil Chem. Soc. 1.954, 31, 20-23. El ácido 12-hidroxisteárico procede de la hidrogenación de aceite de ricino (« castor oil, en inglés »). Véase también la patente europea EP 0017059.

25 El tensioactivo contiene mayoritariamente un monoéster de fórmula :

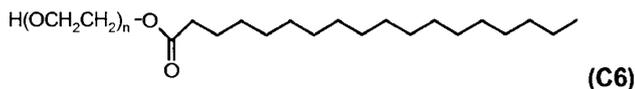
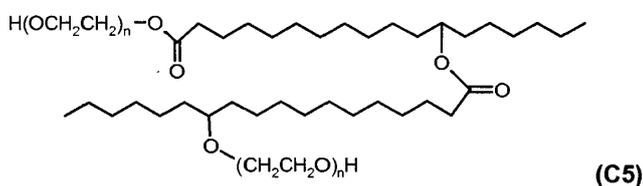
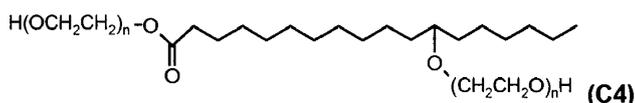


y un diéster de fórmula :



Por otro lado, el tensioactivo puede contener también polietilenglicol libre (C3 ; H(OCH₂CH₂)₁₅₋₁₆-OH). El tensioactivo puede comprender así en peso de 30 a 40% de polietilenglicol y de 60 a 70% de mono- y di-éster .

- 5 El tensioactivo también puede comprender otros compuestos procedentes de la reacción de etoxilación, especialmente de estas fórmulas :



- 10 Como ejemplos, las composiciones de dos tensioactivos utilizables se dan en la Tabla II. El tensioactivo comprende pues en peso como componentes mayoritarios de 35 a 55% de mono- y diéster del ácido 12-hidroxiesteárico y de 30 a 40% de polietilenglicol H(OCH₂CH₂)_n-OH, así como otros compuestos que forman el complemento al 100%.

Tabla II

Compuestos [%peso]	Ejemplo 1 de tensioactivo	Ejemplo 2 de tensioactivo	Intervalos
C1 (monoéster)	19	12	10-20
C2 (diéster)	30	34	25-35
C3 (PEG)	35	35	30-40
C4	9	6	complemento a 100%*
C5	3	6	
C6	3	2	
otros compuestos	1	5	
* para el conjunto de compuestos C4-C6 + otros compuestos			

- 15 Un ejemplo de tensioactivo utilizable es el SOLUTOL[®] HS15 comercializado por la compañía BASF que se describe en J. Pharm. Sci. 1.998, 87 (2), 200-208, Pharm. Res. 2.004, 21 (2), 201-230 (página 222), Int. J. Cancer 1.995, 62, 436-442 así como en Cancer Res. 1.991, 51, 897-902 y se encontrará en el anexo 1 el folleto técnico. La farmacopea europea (PhEur 6.0) lo describe como macrogol 15 hidroxisteárate ; se describe como una mezcla de monoéster y diéster del ácido 12-hidroxiesteárico y macrogol obtenido por etoxilación del ácido 12-hidroxiesteárico .
- 20 El número de moles de óxido de etileno que ha reaccionado con el ácido es 15 (valor nominal). Contiene aproximadamente 30% en peso de macrogol libre. Se presenta en forma de pasta blancuzca a temperatura

ambiente que se hace líquida hacia 30°C. El equilibrio hidrófilo-lipófilo es aproximadamente 14-16. La concentración micelar crítica (CMC) está comprendida entre 0,005 y 0,12%. Otros datos: temperatura de fusión : 25-30°C ; valor de saponificación : 56-63; proporción de hidroxilo : 90-110; índice de yodo: 2; viscosidad al 30% en peso en agua a 25°C : 12 mPas aproximadamente.

- 5 Según una forma de la invención, la formulación farmacéutica puede comprender al menos otro aditivo utilizado normalmente en las formulaciones farmacéuticas líquidas. Se puede tratar por ejemplo de un antioxidante, un conservador, un tampón.... Según otra forma de la invención, la formulación farmacéutica solo comprende el tensioactivo, el etanol y el compuesto de fórmula (I).

Se puede preparar la formulación farmacéutica de la manera siguiente:

- 10 • se calienta el tensioactivo hasta que se vuelve líquido ;

La temperatura a la que el tensioactivo se hace líquido varía en función del tensioactivo y las proporciones de mono- y diéster y llegado el caso polietilenglicol libre. La temperatura está comprendida en general entre 35 y 50°C (incluidos los extremos). - se añade el etanol;

La cantidad añadida es tal que la relación tensioactivo /etanol sea la dada más alta.

- 15 • se enfría la mezcla tensioactivo/etanol hasta temperatura ambiente;

• se añade el compuesto de fórmula (I) a la mezcla enfriada;

- se esteriliza la mezcla final. Se puede utilizar ventajosamente la esterilización por filtración: véase con este fin, « Pharmaceutical process validation », R. A. Nash, 3a edición, Marcel Dekker Inc, isbn=0824708385, página 119 o « Validation of pharmaceutical processes », J. P. Agalloco, 3a edición, 2007, isbn=9780849370557, páginas 151-152. La esterilización por filtración no degrada el compuesto de fórmula (I), que es sensible al calor al contrario de la esterilización por calentamiento. Por ejemplo, en el caso de la formulación con una relación 75/25, se ha podido utilizar una filtración sobre filtro de 0,22 µm.
- 20

La formulación farmacéutica descrita más alta es un concentrado destinado a ser diluido para formar una disolución para perfusión. Puede estar contenida en un frasco de vidrio. La disolución para perfusión se prepara extemporáneamente diluyendo el concentrado en una disolución isotónica adaptada para la perfusión (por ejemplo glucosada o salada). La disolución para perfusión se prepara igualmente en forma de bolsa de perfusión por el personal hospitalario unos minutos antes de la administración. La disolución para perfusión es una disolución micelar sobresaturada de compuesto de fórmula (I) obtenido por dilución de 1 volumen de concentrado en 20 a 50 volúmenes de disolución isotónica. Se puede utilizar en el tratamiento de tumores malignos humanos.

25

- 30 El tensioactivo tiene por función solubilizar el compuesto de fórmula (I) en la formulación y estabilizar la disolución para perfusión (micelización). La solubilidad del compuesto de fórmula (I) aumenta pues con la relación tensioactivo /etanol. Sin embargo, más allá de la relación 80/20, la viscosidad de la formulación aumenta hasta el punto de hacer más difícil, incluso imposible, una extracción con jeringa.

- 35 El etanol sirve de disolvente conjunto y tiene por función disminuir la viscosidad del tensioactivo lo que mejora su aptitud para ser manipulado. Por debajo de una relación tensioactivo /etanol de 25/75, la cantidad de etanol administrada llega a ser importante y la solubilidad del compuesto de fórmula (I) llega a ser demasiado baja. El etanol no puede ser reemplazado por PEG 300 ó 400 ya que el tensioactivo y el PEG 300/400 no son miscibles en las proporciones tensioactivo /PEG que van de 25/75 a 50/50 o bien entonces la mezcla tensioactivo /PEG 300/400 es sólida a temperatura ambiente en las proporciones que van de 60/40 a 75/25. Igualmente, la dilución del compuesto de fórmula (I) en PEG sólo no permite sobrepasar una solubilidad superior a 7 mg/ml y la estabilidad física de la disolución para perfusión no es suficiente (<24 h). Finalmente, los estudios de estabilidad química han permitido demostrar que el compuesto de fórmula (I) se degrada menos rápidamente, sobre todo en condiciones aceleradas a 25°C/60% de HR (humedad relativa) y 30°C/65% de HR, en la formulación según la invención con una formulación a base de PS80 o de PS80/etanol.
- 40

- 45 La formulación según la invención ofrece pues las siguientes ventajas:

• se trata de una disolución homogénea;

• permite conseguir una solubilidad suficiente en compuesto de fórmula (I) para poder administrar a un paciente una cantidad del orden de algunos cientos de mg ;

• es manipulable y permite especialmente una extracción con jeringa;

- 50 • el compuesto de fórmula (I) no se degrada tanto como con otros tensioactivos (véase la Tabla IV) ;

- la disolución para perfusión obtenida a partir de la formulación es físicamente estable durante una duración de al menos 24 h a la temperatura ambiente es decir que no presenta ningún criterio visible de precipitación;
- la formulación puede ser esterilizable sobre filtro.

5 La concentración en compuesto de fórmula (I) en la formulación farmacéutica puede variar de 5 a 25 mg/ml. La solubilidad depende de hecho de la relación tensioactivo /etanol. Los ejemplos de formulaciones farmacéuticas según la invención son los siguientes:

(A) relación tensioactivo / etanol entre 73/27 a 77/23, por ejemplo de 75/25 ; compuesto de fórmula (I) : 5-25 mg/ml ;

(B) relación tensioactivo / etanol : 50/50; compuesto de fórmula (I) : 5-10 mg/ml ;

(C) relación tensioactivo / etanol : 25/75; compuesto de fórmula (I) : 5 mg/ml

10 La disolución para perfusión comprende el compuesto de fórmula (I) a una concentración que va de 0,01 a 1,2 mg/ml, el tensioactivo a una concentración que va de 0,48 a 37 mg/ml y etanol a una concentración que va de 0,35 a 35 mg/ml, diluidos en una disolución isotónica. Preferentemente, comprende compuesto de fórmula (I) a una concentración que va de 0,01 a 1,2 mg/ml, tensioactivo a una concentración que va de 1,4 a 35 mg/ml y etanol a una concentración que va de 0,4 a 13 mg/ml, diluidos en una disolución isotónica.

15 [Figuras]

Fig. 1: curva de evolución en el tiempo de la concentración en impurezas para la formulación SOLUTOL[®] HS15/etanol ;

Fig. 2: curva de evolución en el tiempo de la concentración en impurezas para la formulación PS80/etanol ;

Fig. 3: curva de evolución en el tiempo de la concentración en impurezas para la formulación PS80.

20 [Ejemplos]

Preparación de una formulación según la invención

25 En un reactor de vidrio, se hace fundir SOLUTOL[®] HS15 a 40°C durante aproximadamente 3 h, después se detiene el calentamiento y se pone en condiciones inertes la cuba. Se hace descender la temperatura de la cuba a 20°C, y, sin esperar la vuelta a 20°C, se añade etanol a SOLUTOL[®] HS15. Se homogeneiza a continuación durante 30 min. Se añade el compuesto de fórmula (I) (forma de base) y se disuelve en la mezcla SOLUTOL[®] HS15/etanol y se deja agitar durante 3 h a temperatura ambiente. Se filtra a continuación sobre filtro PVDF 0,22 µm y se almacena la disolución durante 24 h. Se hace pasar a continuación a la disolución una filtración esterilizante sobre filtro PVDF de 0,22 µm.

Otras formulaciones

30 Se comparan diversas formulaciones del compuesto de fórmula (I) para determinar la que permite conseguir la solubilidad del blanco de 20 mg/g (Tabla III).

Tabla III

Formulación a base de	solubilidad [mg/g]	comentarios
PEG 400	9,5	< blanco
propilenglicol	1	< blanco
etanol	3,8	< blanco
terc-butanol	1,2	< blanco
micelas mixtas (Lecitina/Taurocolato Na 1/1) 0,1M	0,004	< blanco
albúmina al 4%	0,013	< blanco
endolípido al 20% (emulsión)	0,26	< blanco

ES 2 458 419 T3

Formulación a base de	solubilidad [mg/g]	comentarios
medialípido al 20% (emulsión)	0,13	< blanco
HidroxiPropilBetaCiclodextrina al 40%	0,087	< blanco
Polisorbato 80 grado pH 6,0 (PS80 _{pH6})	29	
Polisorbato 80 grado pH 3,5 (PS80 _{pH3,5})	32	
PS80 _{pH6} /etanol 75/25 (lote RSN2 : pureza = 99,7 %.	27,5	
PS80 _{pH6} /etanol 75/25 (lote CER : pureza = 95,6 %.	30,3	
PS80 _{pH6} /etanol 50/50	21,2	
SOLUTOL [®] HS15/etanol 50/50	26,9	
SOLUTOL [®] HS15/etanol 75/25 (lote RSN2 : pureza = 99,7 %.	30,7	
SOLUTOL [®] HS15/etanol 75/25 (lote CER : pureza = 95,6 %.	33,8	
SOLUTOL [®] HS15/PEG400 20/80	14,4	< blanco

Se ha realizado un estudio de estabilidad química por medición del contenido en impurezas por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en las formulaciones que permiten conseguir la solubilidad del blanco. Para realizarlo, se ha realizado una dosificación a lo largo del tiempo de las impurezas presentes en las tres formulaciones siguientes:

5

- SOLUTOL[®] HS15/etanol 50/50
- PS80_{pH6}/etanol 50/50
- PS80

Los resultados se reúnen en la Tabla IV.

10 Tabla IV

condiciones	mes	SOLUTOL [®] HS15/etanol	PS80/etanol	PS80
5 °C	0	0,13	0,13	0,15
	1,5	0,14	0,15	0,19
	2,5	0,26	0,29	0,25
	6	0,32	0,37	0,31
25°C/60% de HR	0	0,13	0,13	0,15
	1,5	2	2	2,3
	2,5	3,5	3,8	4,6

ES 2 458 419 T3

condiciones	mes	SOLUTOL [®] HS15/etanol	PS80/etanol	PS80
	6	6,4	7,8	9,5
30°C/65% de HR	0	0,13	0,13	0,15
	1,5	4	4,7	5,1
	2,5	6,7	8	9,7
	6	12,4	15	19,4

Se constata que la formulación que asocia SOLUTOL[®] HS15 y etanol es la más estable de las tres.

Estabilidad física y química de la dilución en la bolsa de perfusión

5 El concentrado SOLUTOL[®] HS15/etanol 75/25 (peso/peso) es diluido extemporáneamente en la bolsa de perfusión. Se ha estudiado la estabilidad física y química de la dilución en la bolsa de perfusión. Se han evaluado diferentes parámetros:

- la dilución : 0,04 mg/ml y 1 mg/ml
 - el medio de dilución (NaCl al 0,9 % o Glucosa al 5%)
 - la temperatura de almacenamiento (5°C y 30°C)
- 10
- la duración del almacenamiento

Cualesquiera que sean las condiciones ensayadas, se ha demostrado que las bolsas son estables químicamente y físicamente al menos 72 h.

ANEXO 1

Información Técnica

Solutol® HS 15

Julio 2.003
Sustituye publicación de Noviembre 2.002

® = Marca registrada de
BASF Aktiengesellschaft

Macrogol 15 Hidroxiestearato como solubilizante no iónico para
disoluciones para inyección

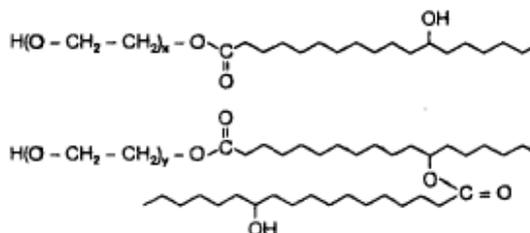
Naturaleza química	Macrogol 15 Hidroxiestearato																														
Descripción	<p>Solutol® HS 15 es una pasta blanca amarillenta a temperatura ambiente que se vuelve líquida a aprox. 30°C.</p> <p>El equilibrio hidrófilo-lipófilo se encuentra entre 14 y 16.</p> <p>La concentración micelar crítica (CMC) se encuentra entre 0,005 y 0,02%.</p>																														
Condiciones	<table border="0"> <tr> <td>Punto de congelación</td> <td>25-30°C</td> </tr> <tr> <td>Índice saponificación</td> <td>53-63</td> </tr> <tr> <td>Índice de hidróxido</td> <td>90-110</td> </tr> <tr> <td>Contenido de ácido libre</td> <td>≤ 1</td> </tr> <tr> <td>Contenido en yodo</td> <td>≤ 2</td> </tr> <tr> <td>Agua (Karl Fischer)</td> <td>≤ 0,5%</td> </tr> <tr> <td>pH, 10% en agua</td> <td>6-7</td> </tr> <tr> <td>Color</td> <td>No más oscuro que BY₅</td> </tr> <tr> <td>Viscosidad, 30% en agua (25°C)</td> <td>Aprox. 12 mPaes</td> </tr> <tr> <td>Ceniza sulfatada</td> <td>≤ 0,3%</td> </tr> <tr> <td>Metales pesados</td> <td>≤ 10 ppm</td> </tr> <tr> <td>Macrogol libre</td> <td>27-30%</td> </tr> <tr> <td>Óxido de etileno</td> <td>≤ 1 ppm</td> </tr> <tr> <td>1,4-Dioxano</td> <td>≤ 10 ppm</td> </tr> <tr> <td>Niquel</td> <td>≤ 1 ppm</td> </tr> </table>	Punto de congelación	25-30°C	Índice saponificación	53-63	Índice de hidróxido	90-110	Contenido de ácido libre	≤ 1	Contenido en yodo	≤ 2	Agua (Karl Fischer)	≤ 0,5%	pH, 10% en agua	6-7	Color	No más oscuro que BY ₅	Viscosidad, 30% en agua (25°C)	Aprox. 12 mPaes	Ceniza sulfatada	≤ 0,3%	Metales pesados	≤ 10 ppm	Macrogol libre	27-30%	Óxido de etileno	≤ 1 ppm	1,4-Dioxano	≤ 10 ppm	Niquel	≤ 1 ppm
Punto de congelación	25-30°C																														
Índice saponificación	53-63																														
Índice de hidróxido	90-110																														
Contenido de ácido libre	≤ 1																														
Contenido en yodo	≤ 2																														
Agua (Karl Fischer)	≤ 0,5%																														
pH, 10% en agua	6-7																														
Color	No más oscuro que BY ₅																														
Viscosidad, 30% en agua (25°C)	Aprox. 12 mPaes																														
Ceniza sulfatada	≤ 0,3%																														
Metales pesados	≤ 10 ppm																														
Macrogol libre	27-30%																														
Óxido de etileno	≤ 1 ppm																														
1,4-Dioxano	≤ 10 ppm																														
Niquel	≤ 1 ppm																														

A menos que se indique lo contrario, los métodos de determinación se han tomado de la Farmacopea Europea actual.

Composición

Solutol® HS 15 consiste en poliglicol mono- y di-ésteres de ácido 12-hidroxiesteárico (= parte lipófila) y en aproximadamente 30% de polietilenglicol libre (= parte hidrófila). El polietilenglicol libre se puede determinar por HPLC. El método está disponible mediante solicitud.

Los principales componentes de la parte lipófila tienen las siguientes estructuras químicas:



Una pequeña parte del grupo 12-hidroxi puede ser eterificado con polietilenglicol.

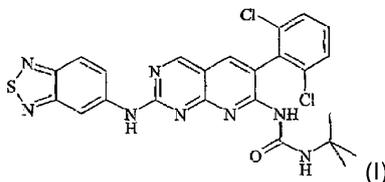
Solubilidad

Solutol® HS 15 se disuelve en agua, etanol y 2-propanol para formar disoluciones claras.

Su solubilidad en agua disminuye al aumentar la temperatura. Es insoluble en parafina líquida.

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) :

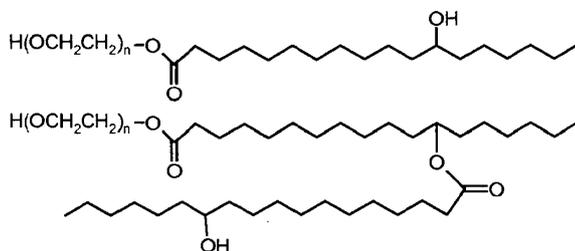


en forma de base o en forma de sal de ácido farmacéuticamente aceptable,

5 solubilizada en una mezcla :

- de etanol y

- de un tensioactivo que comprende una mezcla del mono- y di-éster polietoxilado del ácido 12-hidroxiesteárico que tiene las fórmulas respectivas:



10 siendo n un número entero que va de 15 a 16,

en una relación en peso tensioactivo /etanol que va de 25/75 a 80/20.

2. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el tensioactivo es el tensioactivo macrogol 15 hidroxisteárate.

15 3. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada por que la relación en peso tensioactivo /etanol va de 73/27 a 77/23.

4. Formulación según la reivindicación 2, en la que el tensioactivo comprende en peso de 35 a 55% de mono- y diéster y de 30 a 40% de polietilenglicol H(OCH₂CH₂)_n-OH.

20 5. Formulación según la reivindicación 4, en la que el tensioactivo comprende en peso como componentes mayoritarios de 35 a 55% de mono- y diéster y de 30 a 40% de polietilenglicol H(OCH₂CH₂)_n-OH, así como otros compuestos que forman el complemento al 100%.

6. Formulación según la reivindicación 1 ó 2, en la que el tensioactivo comprende en peso de 10 a 20% de monoéster, de 25 a 35% de diéster y de 30 a 40% de polietilenglicol H(OCH₂CH₂)_n-OH, así como otros compuestos que forman el complemento al 100%.

25 7. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1 a 6, en la que la relación tensioactivo /etanol va de 73/27 a 77/23 y la concentración en compuesto de fórmula (I) va de 5 a 25 mg/ml.

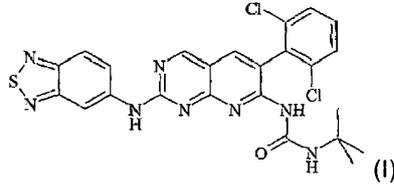
8. Formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, destinada a ser diluida para formar una disolución para perfusión.

9. Procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende las etapas siguientes:

- 30
- se calienta el tensioactivo hasta que se vuelve líquido ;
 - se añade el etanol;
 - se enfría la mezcla tensioactivo/etanol hasta temperatura ambiente;
 - se añade el compuesto de fórmula (I) a la mezcla enfriada;
 - se esteriliza la mezcla final.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la mezcla se esteriliza por filtración.

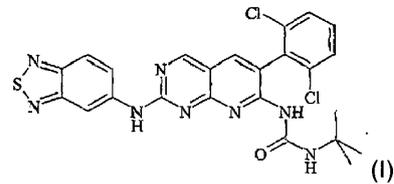
11. Disolución para perfusión que comprende el compuesto de fórmula (I) :



en forma de base o en forma de sal de ácido farmacéuticamente aceptable,

5 obtenida por dilución de 1 volumen de la disolución farmacéutica según la reivindicación 1 a 8 en 20 a 500 volúmenes de una disolución isotónica.

12. Disolución para perfusión que comprende el compuesto de fórmula (I) :



10 en forma de base o en forma de sal de ácido farmacéuticamente aceptable, en una concentración que va de 0,01 a 1,2 mg/ml, el tensioactivo tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 7 en una concentración que va de 0,48 a 37 mg/ml y etanol en una concentración que va de 0,35 a 35 mg/ml, diluidos en una disolución isotónica.

13. Disolución para perfusión según la reivindicación 11 ó 12, destinada a ser administrada a un ser humano.

14. Procedimiento de preparación de una disolución para perfusión que consiste en diluir 1 volumen de la disolución farmacéutica según la reivindicación 1 a 8 en 20 a 500 volúmenes de una disolución isotónica.

15 15. Frasco que contiene la disolución farmacéutica tal como se describe en una de las reivindicaciones 1 a 8.

16. Frasco de perfusión que contiene la disolución para perfusión de la reivindicación 11 a 13.

Fig.1

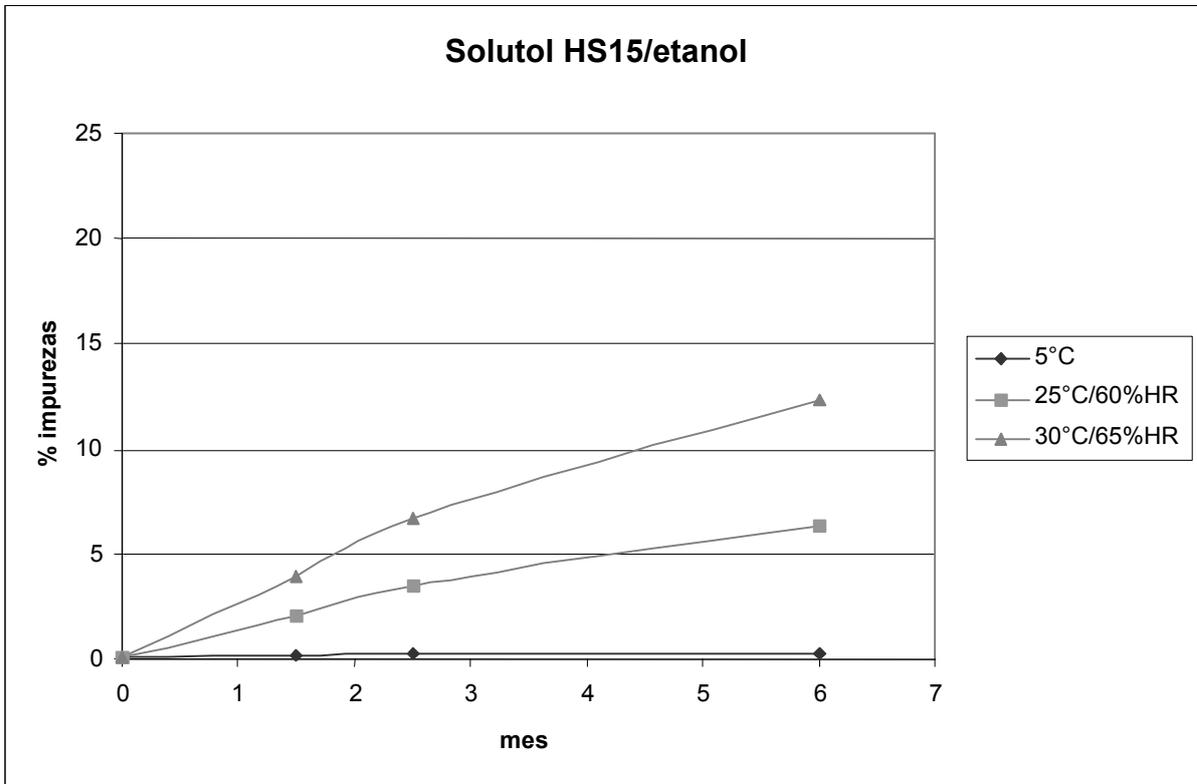


Fig. 2

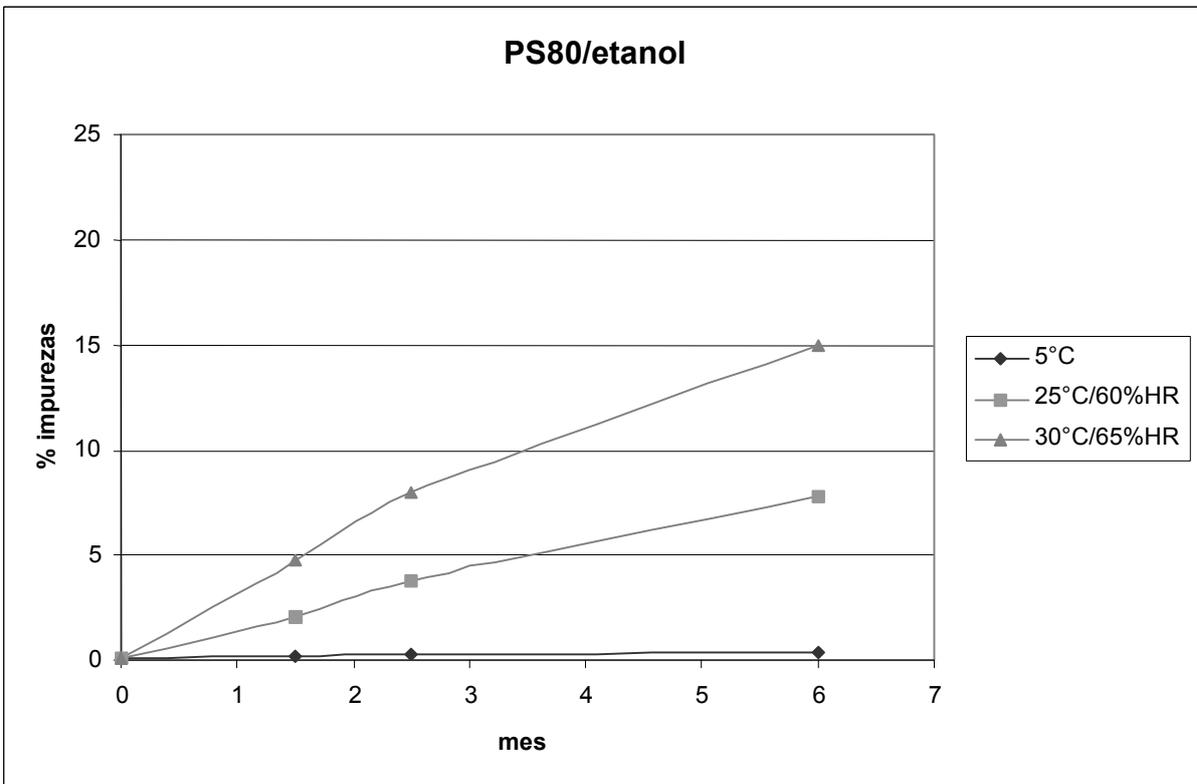


Fig. 3

