

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 510 416**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 31/216** (2006.01)

**A61K 47/14** (2006.01)

**A61P 23/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2011 E 11786988 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2571489**

54 Título: **Inyección inyectable de un agente hipnótico sedante**

30 Prioridad:

**13.05.2010 US 334208 P**

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

**21.10.2014**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)  
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BOOTH, JONATHAN;  
DIXON, LEIGH y  
WASHINGTON, CLIVE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 510 416 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).

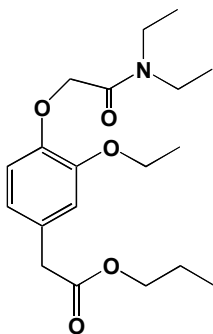
## DESCRIPCIÓN

Inyección inyectable de un agente hipnótico sedante

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas novedosas que comprenden un compuesto de tipo éster del ácido fenilacético sustituido, el cual es útil como agente hipnótico sedante de corta duración para la anestesia y sedación, en una emulsión de aceite en agua adecuada para la administración por inyección, y a procesos para la preparación de las formulaciones y los usos de las formulaciones en el tratamiento médico de un mamífero.

Antecedentes de la invención

Los agentes hipnóticos sedantes se utilizan extensamente para inducir y mantener la anestesia general, para sedar durante procedimientos diagnósticos o quirúrgicos y para sedar a pacientes en cuidados intensivos. La patente de EE. UU. N.º 6.887.866 describe el compuesto éster *n*-propílico del ácido [3-etoxi-4-[(*N,N*-dietilcarbamido)metoxi]fenil]acético con la fórmula estructural



(denominado en lo sucesivo en la presente Compuesto A). El Compuesto A es un agente hipnótico sedante de corta duración útil. Entre otras propiedades, cabe esperar que el Compuesto A proporcione una respuesta eficaz desde el punto de vista farmacocinético, con una duración de los efectos más corta y predecible que la de otros agentes hipnóticos sedantes.

Los agentes para la sedación y anestesia se administran frecuentemente por inyección intravenosa, una forma de administración en la que los agentes deben estar en una forma miscible en agua. El Compuesto A, sin embargo, es un compuesto oleaginoso con una solubilidad en agua de aproximadamente 2 mg/ml. Un compuesto de este tipo está considerado como "ligeramente soluble" en las definiciones de solubilidad de las Notificaciones generales 5.30 de la Farmacopea de los Estados Unidos, USP33-NF28, publicada por United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, MD. En el caso del Compuesto A, esta solubilidad no es óptima para preparar una dosis terapéuticamente útil simplemente por disolución en agua. La preparación de compuestos medicinales ligeramente solubles para administración intravenosa ha sido objeto de considerables investigaciones, pero sigue siendo un reto significativo en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Se han investigado varios sistemas de suministro farmacológico para este tipo de compuestos. En la presente solicitud, se dispersan emulsiones, las cuales contienen microgotas de aceite en las que, a su vez, está disuelto el fármaco, en un medio acuoso con la ayuda de un emulsionante y otros excipientes y métodos de procesado adecuados. Se emplea un método similar para la formulación comercial de propofol, (2,6-diisopropilfenol), que se comercializa como la emulsión inyectable Diprivan® con concentraciones de un 1% y un 2%. En WO 96/29064 se describen suspensiones de aceite en agua que comprenden propofol.

Las emulsiones intravenosas deben tener un tamaño de microgota muy pequeño para poder circular en el torrente sanguíneo sin provocar bloqueo capilar ni embolización. Estos límites de tamaño están caracterizados en el Capítulo general <729> de USP33-NF28 para la distribución de tamaños de glóbulos en las emulsiones inyectables de lípidos, que se denomina en lo sucesivo en la presente USP <729>, el cual define los límites universales para (1) el tamaño medio de microgota, que no debe ser superior a 500 nm o 0.5 µm, y (2) la población de glóbulos grasos de diámetro grande, expresada como el porcentaje ponderado por volumen de grasa superior a 5 µm (PFAT5), que no debe ser superior a un 0.05%, independientemente de la concentración final de lípidos.

Las formulaciones de emulsiones deben ser físicamente estables. Los límites del tamaño de microgota definidos en USP <729> se aplican a lo largo del periodo de validez asignado, que para una formulación farmacéutica comercial se suele extender 2-3 años o más. Todas las emulsiones reales son termodinámicamente inestables y, con el tiempo, pueden sufrir varios procesos que tienen tendencia a aumentar el tamaño de la microgota. Estos incluyen la coalescencia directa de las microgotas, cuando dos microgotas colisionan y forman una única microgota nueva, y la agregación, en la que las microgotas se adhieren entre sí para formar masas más grandes. En algunos casos, la agregación puede ser un precursor de coalescencia adicional para formar microgotas más grandes. En última instancia, estos procesos pueden dar como resultado que se observe aceite separado en la superficie de la emulsión o grandes agregados que suben hacia la superficie del envase, un fenómeno denominado "cremado". Las mediciones del tamaño de microgota, tales como las definidas en USP <729>, pueden medir los incrementos iniciales de tamaño y, por lo tanto,

permiten predecir la estabilidad física de la emulsión en estadios iniciales, mucho antes de que la formulación muestre cambios visibles a nivel macroscópico.

5 Las formulaciones de emulsiones también deben ser químicamente estables. La sustancia farmacológica se puede degradar; por ejemplo, los fármacos lipofílicos se repartirán en la fase oleosa, la cual les conferirá cierto grado de protección, pero de todas formas puede tener lugar degradación hidrolítica en la interfase aceite-agua. La degradación química que puede tener lugar en las emulsiones de grasas parenterales incluye la oxidación de residuos de ácidos grasos insaturados presentes en el triglicérido y la lecitina, y la hidrólisis de fosfolípidos que lleva a la formación de ácidos grasos libres (FFA, por sus siglas en inglés) y lisofosfolípidos. Estos productos de degradación reducen el pH, lo que puede propiciar más degradación posterior. Por lo tanto, se debe controlar el pH durante la elaboración y las formulaciones de emulsiones parenterales pueden incluir un agente tamponante para proporcionar control adicional. 10 Cualquier reducción del pH durante el periodo de validez asignado puede ser indicativa de degradación química.

En el caso de las emulsiones estabilizadas por carga, tales como aquellas en las que el emulsionante es lecitina, la carga estabilizante puede variar con el pH. Como consecuencia, los cambios en el pH debidos a la degradación química también pueden acelerar la degradación física. Si la emulsión está estéricamente estabilizada, por ejemplo, con un surfactante de tipo poli(oxietileno), los cambios en el pH generalmente tendrán poco efecto sobre la estabilidad de la emulsión. 15

El documento WO 2005/009420 describe una emulsión inyectable para el Compuesto A que comprende un disolvente inmiscible en agua, un emulsionante, un modificador de la tonicidad, un agente tamponante del pH y agua. Se reivindica que la inclusión de histidina ejerce un efecto a la hora de mejorar la estabilidad de la emulsión, específicamente con respecto al pH, la formulación química y el tamaño de partícula. El disolvente inmiscible en agua es un aceite vegetal, tal como aceite de soya o aceite de cártamo, y el emulsionante empleado es lecitina derivada de la yema de huevo. La emulsión presenta un tamaño medio de microgota de 330 nm. No se menciona ningún medio para esterilizar la emulsión ni se describe la fracción de aceite presente como microgotas grandes. 20

Las emulsiones para uso intravenoso deben ser estériles, y el proceso de esterilización es una parte esencial de cualquier formulación intravenosa. En general, una vía preferida es la esterilización terminal con autoclave y es, por ejemplo, el proceso empleado para esterilizar la emulsión inyectable Diprivan<sup>®</sup>. Sin embargo, en el caso del Compuesto A, la esterilización con autoclave de las formulaciones descritas en WO 2005/009420 provocó coalescencia considerable y formación de aceite separado. 25

Un método alternativo para esterilizar emulsiones consiste en hacerlas pasar a través de un filtro suficientemente pequeño para retener bacterias y esporas, pero que permita que pasen las microgotas de la emulsión. El tamaño de poro nominal para un filtro de este tipo es de 0.2 µm (200 nm). La emulsión descrita en WO 2005/009420 no se pudo esterilizar de este modo, debido a que el diámetro medio de las microgotas de 330 nm es demasiado grande para poder pasar a través de un filtro de este tipo. La filtración nunca se ha utilizado para esterilizar un producto de emulsión intravenoso comercial, debido a que las microgotas de la emulsión generalmente no se pueden hacer suficientemente pequeñas para que puedan pasar a través del filtro. Es más, el límite del tamaño medio de microgota de 0.5 µm especificado en USP <729> es demasiado grueso para permitir que se pueda emplear filtración para la esterilización. 30 35

La esterilidad se debe evaluar mediante una prueba de esterilidad, tal como la que se describe en el Capítulo general <71> de USP33-NF28 o los procedimientos equivalentes descritos en la Farmacopea europea y japonesa.

Se debe sobreentender que esta solicitud se refiere solamente a emulsiones reales y no a microemulsiones. Estos dos sistemas se confunden con frecuencia en la bibliografía, debido al uso indebido de la terminología. Una microemulsión se forma espontáneamente, sin homogeneización, cuando se mezclan aceites adecuados, surfactantes y agua, y presenta un tamaño de microgota pequeño, que frecuentemente permite que pueda pasar a través de filtros de calidad esterilizante. Las emulsiones presentadas en esta solicitud no se forman espontáneamente y requieren el uso de un paso de homogeneización con alto cizallamiento para conseguir un tamaño de microgota que sea suficientemente pequeño para la esterilización en filtro y la administración intravenosa. 40 45

En la presente solicitud, se ha llevado a cabo una investigación sustancial para identificar una formulación y un proceso que permitan incorporar el Compuesto A a una emulsión con un tamaño de microgota suficientemente pequeño que permita la esterilización por filtración y, como consecuencia, también cumpla con los requisitos de USP <729> a lo largo del periodo de validez designado para la formulación.

50 Compendio de la invención

La presente invención proporciona una emulsión en la que se puede mejorar notablemente su estabilidad física mediante el uso de una lecitina adecuada o mediante estabilizantes poliméricos.

La formulación farmacéutica de la presente invención puede comprender particularmente lecitina derivada de la soya. Se ha descubierto que esta lecitina mejora la estabilidad de la emulsión cuando se almacena en mayor medida que, p. ej., la lecitina derivada del huevo. Cuando la lecitina derivada de la soya se combina con aceite de triglicéridos de cadena media (MCT, por sus siglas en inglés) de viscosidad relativamente baja y se procesa empleando condiciones optimizadas, proporciona una emulsión más estable con un tamaño de microgota pequeño y una resistencia mejorada 55

frente a la coalescencia de las microgotas. Este tamaño de microgota es suficientemente pequeño para permitir la esterilización por filtración en lugar de o antes de la esterilización con autoclave.

Breve descripción de los dibujos

5 La Figura 1 muestra un cromatograma típico para la determinación del análisis del Compuesto A y el contenido de impurezas. El eje vertical representa la respuesta y el eje horizontal representa el tiempo de retención (minutos).

La Figura 2 muestra un espectro típico de <sup>1</sup>H RMN de 500 MHz para la determinación del contenido de ácidos grasos libres (FFA) de una emulsión del Compuesto A. El eje vertical representa la intensidad de la señal y el eje horizontal representa el desplazamiento químico en partes por millón (ppm).

10 La Figura 3 muestra un espectro de <sup>1</sup>H RMN de 500 MHz ampliado para la región de la señal de los protones metilénicos de los FFA en la determinación del contenido de FFA de la emulsión del Compuesto A. El eje vertical representa la intensidad de la señal y el eje horizontal representa el desplazamiento químico en partes por millón (ppm).

La Figura 4 muestra un espectro típico de <sup>31</sup>P RMN para la determinación del contenido de lisofosfatidocolina de la emulsión del Compuesto A. El eje vertical representa la intensidad de la señal y el eje horizontal representa el desplazamiento químico en partes por millón (ppm).

15 La Figura 5 muestra un espectro de <sup>31</sup>P RMN ampliado de la emulsión del Compuesto A. El eje vertical representa la intensidad de la señal y el eje horizontal representa el desplazamiento químico en partes por millón (ppm).

Descripción de las realizaciones

Cuando se describen las formulaciones y los métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario.

20 Según se emplea en la presente, la expresión "agente hipnótico" se refiere en general a un compuesto que induce el sueño. Según se emplea en farmacología, la expresión "agentes hipnóticos" describe agentes empleados para inducir o mantener la anestesia, la sedación o el sueño.

Según se emplea en la presente, el término "anestesia" se refiere a la pérdida de conciencia, sensación o sentido como resultado de la reducción de la función nerviosa por acción de un fármaco.

25 Según se emplea en la presente, el término "sedación" se refiere a calmar la excitación mental o reducir la función fisiológica mediante la administración de un fármaco.

30 Según se emplea en la presente, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad que es suficiente para inducir o mantener la anestesia o la sedación cuando se administra a un mamífero. La cantidad eficaz variará dependiendo del sujeto y del modo de administración, y puede ser determinada por un experto en la técnica empleando métodos rutinarios.

Según se emplea en la presente, el término "analgésico" se refiere a un compuesto que alivia el dolor alterando la percepción de los estímulos nociceptivos sin producir anestesia ni pérdida de conciencia significativas.

Según se emplea en la presente, el término "opioide" se refiere a un narcótico sintético que presenta actividades similares a los opiáceos (p. ej., analgesia), pero no procede del opio.

35 Según se emplea en la presente, la expresión "agente paralítico" se refiere a un compuesto que provoca parálisis de los músculos esqueléticos afectando bloqueando la transmisión neuromuscular en la unión neuromuscular.

Según se emplea en la presente, la expresión "de corta duración" se refiere a agentes que presentan una respuesta eficaz desde el punto de vista farmacocinético. Cuando los agentes de corta duración se administran por infusión, los efectos de estos agentes cesan inmediatamente después de finalizar la infusión.

40 Según se emplea en la presente, el término "isotónico" se refiere a que tiene una presión osmótica igual o similar a la de los fluidos fisiológicos. Los fluidos corporales normalmente tienen una presión osmótica que se suele describir como la correspondiente a la de una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio.

45 Según se emplea en la presente, el término "tampón" o "tamponado/a" se refiere a una solución que contiene un ácido débil y su base conjugada, cuyo pH cambia solo ligeramente cuando se añade ácido o base. Según se emplea en la presente, la expresión "agente tamponante" se refiere a especies cuya inclusión en una solución proporciona una solución tamponada.

Según se emplea en la presente, el término "aproximadamente" se refiere a ± un 5% del valor que se está modificando.

Las cantidades mencionadas en esta descripción se definen como intervalos y pretenden incluir cualquier valor numérico comprendido dentro del intervalo, incluidos los extremos. Por ejemplo, un intervalo de 0 a aproximadamente 5

se refiere a cualquier número de 0 a aproximadamente 5, tal como 0, 1, 3, 4 y 5, pero también, por ejemplo, 0.22, 1.28 y 4.67.

El % en peso (% p) se expresa como el porcentaje del peso total de la formulación farmacéutica.

5 La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden el agente sedante de corta duración éster *n*-propílico del ácido [3-etoxi-4-[(*N,N*-dietilcarbamido)metoxi]fenil]acético (Compuesto A) como agente activo en una formulación de emulsión lipídica adecuada para la administración por inyección. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es una emulsión.

10 La cantidad de Compuesto A empleada en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención puede variar de aproximadamente un 0.25% p a aproximadamente un 25% p. En una realización, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.25% p y aproximadamente un 15% p. En otra realización, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.25% p y aproximadamente un 10% p. En una realización adicional, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.5% p y aproximadamente un 10% p. En una realización adicional más, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.25% p y aproximadamente un 5% p. En una realización adicional, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 5.5% p y aproximadamente un 10% p. En una realización adicional, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 8% p y aproximadamente un 10% p.

20 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas comprenden un disolvente inmiscible en agua en el que el agente activo es miscible en una medida razonable, de manera que se puede conseguir una concentración significativa del agente activo en la emulsión. El disolvente inmiscible en agua puede ser un aceite de origen animal o vegetal, incluidos, sin carácter limitante, el aceite de soya, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de coco, aceite de oliva y cualquier mezcla de estos. Como alternativa, el disolvente es un triglicérido de cadena media o de cadena larga o una mezcla de estos, un aceite vegetal hidrogenado o un material tal como aceite de pescado, vitamina E o escualano, o un componente único separado por fraccionamiento de uno de estos aceites naturales. También se pueden emplear aceites semisintéticos tales como monoglicéridos acetilados (Myvacet). En una realización de la invención, el disolvente inmiscible en agua son triglicéridos de cadena media (MCT),  
25 calidad de farmacoepa.

30 La cantidad de disolvente inmiscible en agua empleada en las emulsiones de la presente invención puede variar de aproximadamente un 0.1% p a aproximadamente un 50% p. En otra realización, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 1% p y aproximadamente un 25% p. En una realización adicional, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 5% p y aproximadamente un 15% p. En una realización adicional, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 5% p y aproximadamente un 14% p. En una realización adicional, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 5% p y aproximadamente un 13% p. En una realización adicional, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 5% p y aproximadamente un 12% p. En una realización adicional, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 5% p y aproximadamente un 11% p. En una realización adicional, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 5% p y aproximadamente un 10% p. En una realización adicional, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 5% p y aproximadamente un 9% p.

40 Las composiciones farmacéuticas también comprenden un emulsionante. Los emulsionantes útiles incluyen, sin carácter limitante, éteres, ésteres y aceites polietoxilados tales como los macrogoles, y fosfolípidos, de los cuales la lecitina es un ejemplo, aceite de ricino y sus derivados (Cremophor, hidroxistearato de macrogol 15), copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y derivados polioxietilénicos de la vitamina E tales como el succinato de tocoferilo y polietilenglicol 1000. En una realización, el emulsionante es lecitina.

45 El término "lecitina" se emplea de la forma reconocida en la técnica (USP33-NF28). La lecitina incluye una mezcla compleja de fosfátidos insolubles en acetona, de los cuales la fosfatidilcolina es un componente significativo. El término "lecitina" también se emplea como sinónimo de fosfatidilcolina. Las lecitinas útiles incluyen, sin carácter limitante, la lecitina derivada de la yema de huevo, de la soya y del maíz. En una realización, el emulsionante es lecitina tal como la lecitina derivada de la soya.

50 La cantidad de emulsionante empleada en las emulsiones de la presente invención puede variar de aproximadamente un 0.001% p a aproximadamente un 15% p. En una realización, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.01% p y aproximadamente un 10% p. En otra realización, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.01% p y aproximadamente un 5% p. En una realización adicional, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.1% p y aproximadamente un 2.5% p.

55 Las formulaciones farmacéuticas también comprenden un modificador de la tonicidad para conseguir que la formulación sea isotónica con la sangre. Los modificadores de la tonicidad adecuados incluyen, sin carácter limitante, glicerol, sorbitol, xilitol, manitol, dextrosa, glucosa, polietilenglicol, propilenglicol, sacarosa, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y lactosa. En una realización, el modificador de la tonicidad es glicerol. En otra realización, el emulsionante es un surfactante polimérico y el modificador de la tonicidad es una sal inorgánica.

La cantidad de modificador de la tonicidad empleada en las emulsiones de la presente invención puede variar de aproximadamente un 0.001% p a aproximadamente un 10% p. En una realización, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.01% p y aproximadamente un 5% p. En otra realización, la cantidad está comprendida entre

## ES 2 510 416 T3

aproximadamente un 0.01% p y aproximadamente un 3% p. En una realización adicional, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.1% p y aproximadamente un 2.5% p.

Las composiciones farmacéuticas también comprenden agua, en una cantidad adecuada.

5 Las formulaciones farmacéuticas se formulan para que tengan un pH fisiológicamente compatible, que se suele definir como un intervalo de aproximadamente 5.0 a aproximadamente 9.0. Las formulaciones farmacéuticas pueden tener un pH comprendido en el intervalo de aproximadamente 6.5 a aproximadamente 7.5. El pH se ajusta mediante la adición de una base, por ejemplo, NaOH o NaHCO<sub>3</sub>.

10 Las formulaciones farmacéuticas comprenden opcionalmente un estabilizante que se puede considerar, de forma alternativa, como un coemulsionante. Los estabilizantes son beneficiosos a la hora de fomentar la estabilidad física de la emulsión a lo largo del tiempo, es decir, a la hora de retrasar la separación de la fase oleosa y la fase acuosa durante el almacenamiento. Los estabilizantes útiles incluyen, sin carácter limitante, ácidos grasos tales como ácido oleico y su sal sódica, ácido cólico y ácidos desoxicólicos, lípidos catiónicos tales como estearilamina, y estabilizantes aniónicos tales como fosfatidiletanolaminas, fosfatidilserinas, ácido fosfatídico y fosfatidilglicerol. En una realización, el estabilizante es ácido oleico.

15 Cuando esté presente, la cantidad de estabilizante empleada en las emulsiones de la presente invención podrá variar de aproximadamente un 0.001% p a aproximadamente un 5% p. En una realización, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.001% p y aproximadamente un 2% p. En otra realización, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.001% p y aproximadamente un 1% p. En una realización adicional, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.001% p y aproximadamente un 0.5% p. En una realización adicional más, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.001% p y aproximadamente un 0.1% p. En otra realización más, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.001% p y aproximadamente un 0.05% p.

Las formulaciones farmacéuticas pueden comprender además opcionalmente agentes tamponantes del pH tales como, por ejemplo, fosfato de sodio, citrato de sodio, bicarbonato de sodio, TRIS y tampones de aminoácidos tales como histidina.

25 Cuando esté presente, la cantidad de agente tamponante estará comprendida entre aproximadamente un 0.01% p y aproximadamente un 10% p. En una realización, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.01% p y aproximadamente un 5% p. En otra realización, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.01% p y aproximadamente un 2.5% p. En una realización adicional, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.1% p y aproximadamente un 1% p.

30 Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender opcionalmente aditivos. Los aditivos adecuados incluyen, sin carácter limitante, conservantes tales como fenol, derivados del fenol tales como metilparabeno y propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, alcohol bencílico, cresol, clorocresol, clorobutanol, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, agentes antimicrobianos tales como ácido etilendiaminotetraacético y sus sales, y antioxidantes tales como ácido ascórbico y vitamina E.

35 Cuando esté presente, la cantidad de aditivos estará comprendida entre aproximadamente un 0.001% p y aproximadamente un 10% p. En una realización, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.001% p y aproximadamente un 5% p. En una realización adicional, la cantidad está comprendida entre aproximadamente un 0.001% p y aproximadamente un 1% p.

40 En una realización, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un agente activo, un disolvente inmiscible en agua, un estabilizante, un agente modificador de la tonicidad, un emulsionante y agua, donde el emulsionante es una lecitina derivada de la soya, y donde la formulación comprende además opcionalmente un agente tamponante y/o un aditivo.

45 En una realización adicional, la formulación farmacéutica comprende el Compuesto A, un disolvente inmiscible en agua, un estabilizante, un agente modificador de la tonicidad, un emulsionante y agua, donde el emulsionante es una lecitina derivada de la soya, y donde la formulación comprende además opcionalmente un agente tamponante y/o un aditivo.

En algunas realizaciones, la formulación no comprende histidina y/o no comprende un conservante / agente antimicrobiano.

En otra realización, la formulación farmacéutica comprende:

	<i>Componente</i>	<i>% en peso</i>
50	Compuesto A	de 1 a 10
	Disolvente inmiscible en agua	de 5 a 15
	Estabilizante	de 0 a 2
	Emulsionante	de 1 a 5
	Modificador de la tonicidad	de 0 a 5
55	Base	hasta un pH de 4.5 – 8.0

Agua para inyección restante hasta un 100%

y donde la formulación comprende además opcionalmente un agente tamponante y/o un aditivo.

En otra realización, la formulación farmacéutica comprende:

	<i>Componente</i>	<i>% en peso</i>
5	Compuesto A	de 1 a 10
	Triglicéridos de cadena media	de 5 a 15
	Ácido oleico	de 0 a 2
	Lecitina derivada de la soya	de 1 a 5
	Glicerol	de 0 a 5
10	Hidróxido de sodio	hasta un pH de 7
	Agua para inyección restante	hasta un 100%

y donde la formulación comprende además opcionalmente un agente tamponante y/o un aditivo.

En otra realización, la formulación farmacéutica comprende:

	<i>Componente</i>	<i>% en peso</i>
15	Compuesto A	de 6 a 10
	Triglicéridos de cadena media	de 5 a 9
	Hidroxiestearato de macrogol 15	de 0 a 4
	Poloxamer 188	de 0 a 4
	Tampón de ácido cítrico	pH de 4.6 a 6 hasta un 100%

20 En otra realización, la formulación farmacéutica comprende:

	<i>Componente</i>	<i>% en peso</i>
	Compuesto A	de 3 a 9
	Triglicéridos de cadena media	de 6 a 12
	Lecitina derivada de la soya	de 0.3 a 3
25	L-Histidina	de 0.1 a 1
	Edetato de disodio	de 0.001 a 0.1
	Glicerol	de 1 a 2.5
	Agua para inyección restante	hasta un 100%

Una realización adicional se refiere a las formulaciones farmacéuticas anteriores que se esterilizan por filtración.

30 Uso médico

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden emplear para inducir y/o mantener la anestesia general, para iniciar y/o mantener la sedación consciente con pacientes que respiran de forma espontánea, y para inducir y/o mantener la sedación para pacientes entubados con ventilación mecánica. De este modo, la invención también incluye un método para inducir o mantener la anestesia o sedación en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad eficaz de una formulación farmacéutica de la invención.

35

Otra realización se refiere al uso de las formulaciones farmacéuticas de la invención en la elaboración de un medicamento para emplear en la inducción o mantenimiento de la anestesia o sedación en un mamífero.

La cantidad de agente activo requerida para el uso en los métodos de la invención variará con el método de administración, la edad y estado del paciente, y el grado de anestesia o sedación requerido, y en última instancia quedará a discreción del médico o doctor responsable.

40

En general, las formulaciones se pueden administrar como una dosis inicial en bolo para producir la anestesia o sedación, seguida de una infusión continua de la formulación con una tasa que sea suficiente para obtener y mantener el nivel deseado de anestesia o sedación. Como alternativa, se puede emplear una infusión continua de una formulación de la presente invención para mantener la anestesia o sedación tras la inducción o la inducción y el mantenimiento con otro agente hipnótico sedante (p. ej., propofol, un barbitúrico tal como nembutal® (pentobarbital sódico) o brevital® sódico (metohexital sódico), o una benzodiazepina tal como valium®).

45

Por ejemplo, una dosis adecuada en bolo del agente de la presente para un paciente humano normalmente estará comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.1 miligramos/kilogramo (mg/kg) a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, o de aproximadamente 0.8 mg/kg a aproximadamente 1.2 mg/kg. La tasa de infusión normalmente estará comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.3 miligramos/kilogramo/hora (mg/kg/h) a aproximadamente 300 mg/kg/h, o de aproximadamente 10 mg/kg/h a aproximadamente 60 mg/kg/h. Una dosis en bolo se administrará durante un periodo corto, por ejemplo, de un minuto, mientras que la infusión se puede continuar durante un periodo prolongado, por ejemplo, de 14 horas.

50

Las formulaciones de la invención también se pueden administrar combinadas con otros agentes terapéuticos tales como, por ejemplo, otros agentes hipnóticos sedantes, analgésicos (p. ej., un opioide tal como el  $\mu$ -opioide agonista remifentanilo, fentanilo, sulfentanilo o alfentanilo), o agentes paralíticos tales como besilato de atracurio o bromuro de pancuronio. Por consiguiente, las formulaciones de la invención pueden comprender además opcionalmente otro agente terapéutico, por ejemplo, un agente hipnótico sedante, analgésico o agente paralítico. De forma similar, los métodos terapéuticos de la invención también pueden comprender opcionalmente la administración de otro agente terapéutico (p. ej., un agente hipnótico sedante, analgésico o agente paralítico) al mamífero.

La invención proporciona además una formulación de acuerdo con la invención para emplear en terapia, el uso de una formulación de acuerdo con la invención para inducir o mantener la anestesia en un mamífero, y el uso según se ha mencionado previamente en el que el uso comprende además la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico seleccionado entre un agente hipnótico sedante, un analgésico y un agente paralítico.

En la emulsión de acuerdo con la presente invención se pueden administrar varios agentes activos. Los agentes adecuados son aquellos que se pueden administrar por vía parenteral en una emulsión de aceite en agua. Habitualmente estos agentes son compuestos lipófilos y pueden ser, por ejemplo, agentes antifúngicos, anestésicos, agentes antibacterianos, agentes contra el cáncer, antieméticos, agentes que actúan sobre el sistema nervioso tales como propofol, diazepam, esteroides, barbitúricos y preparados vitamínicos.

#### Método de preparación

El agente activo, éster propílico del ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético, Compuesto A, se puede sintetizar según se describe en, por ejemplo, la patente de EE. UU. N.º 6.887.866.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar combinando los componentes de la fase acuosa, es decir, el emulsionante, agente modificador de la tonicidad, agua y opcionalmente un aditivo y/o un agente tamponante (fase acuosa). A continuación, la mezcla acuosa se dispersa empleando un homogeneizador. El agente activo se combina con el disolvente inmiscible en agua y el agente estabilizante, y se agita hasta que esté homogéneamente dispersado para producir una mezcla de la fase oleosa (fase oleosa). La fase acuosa se combina con la fase oleosa, con homogeneización, para producir una premezcla de la emulsión gruesa. Esta premezcla se introduce en un homogeneizador, que puede ser un microfluidizador, cebado previamente con agua, y se homogeneiza a presión. La salida del homogeneizador se dirige inicialmente hacia los residuos para eliminar el agua de cebado y a continuación se recoge en un recipiente limpio cuando la corriente se vuelve completamente turbia. El ciclo del homogeneizador se repite para reducir suficientemente el tamaño de las gotas oleosas. A continuación, se deja que la emulsión se enfríe hasta temperatura ambiente y después se ajusta el pH hasta que sea superior a aproximadamente 7, cuando proceda, con una base. A continuación, se hace pasar la formulación farmacéutica a través de un sistema de filtro a temperatura ambiente y/o se trata en un autoclave, para conseguir la esterilización.

La presión empleada en la homogeneización puede variar. Las presiones pueden estar comprendidas entre 6000 y 24 000 psi.

Los filtros empleados para conseguir la esterilización pueden ser seleccionados por un experto en la técnica y tendrán un tamaño de poro nominal de 0.2  $\mu\text{m}$ .

Para la producción a gran escala, puede ser necesario modificar el método anterior.

Por consiguiente, la invención proporciona además un método para preparar formulaciones farmacéuticas, comprendiendo el método combinar un emulsionante, opcionalmente un agente estabilizante, un modificador de la tonicidad, agua y opcionalmente un agente tamponante y/o un aditivo, para formar una solución de la fase acuosa; ajustar el pH de la solución de la fase acuosa con una base para obtener un pH superior a aproximadamente 7; combinar el éster propílico del ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético con un disolvente inmiscible en agua para formar una mezcla de la fase lipídica; añadir la mezcla de la fase acuosa a la fase lipídica y emulsionar la mezcla resultante para formar la formulación farmacéutica. En una realización específica del método, el disolvente inmiscible en agua es MCT y el pH se ajusta después de la emulsificación hasta un objetivo de 7;

y a continuación se esteriliza la formulación farmacéutica por filtración y/o en un autoclave.

Un experto podría combinar estos materiales en un orden diferente y empleando un equipo de procesamiento diferente para conseguir el resultado final deseado.

Según se describe previamente y en los ejemplos adjuntos, uno de los beneficios principales de incluir lecitina derivada de la soya en la emulsión de la invención es la producción de microgotas que son suficientemente pequeñas para permitir la esterilización por filtración. Estos beneficios también se podrían obtener empleando emulsiones estabilizadas con polímeros.

Por consiguiente, la invención comprende además un método para preparar una emulsión con un pH de aproximadamente 7, comprendiendo la emulsión el éster propílico del ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-



etoxifenil]acético, un disolvente inmiscible en agua y agua, comprendiendo el método incluir un porcentaje en peso de lecitina derivada de la soya comprendido en el intervalo de aproximadamente un 1% p a aproximadamente un 5% p, y donde la emulsión se esteriliza mediante filtración.

5 En todas las realizaciones, el proceso de producción, incluida la esterilización por filtración, da como resultado un producto que está exento de microorganismos viables y que cumple con las pruebas de esterilidad adecuadas de la farmacopea.

En una realización adicional, la emulsión también se puede esterilizar en un autoclave empleando un ciclo estándar de la farmacopea, de forma adjunta o como alternativa a la filtración.

10 A continuación se proporcionan ejemplos para que la invención descrita en la presente se pueda entender de forma más eficiente. Se debe sobreentender que estos ejemplos se presentan a título meramente ilustrativo y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna forma.

### Ejemplos

15 La formulación farmacéutica se produjo a diferentes escalas empleando los métodos que se describen detalladamente en los ejemplos a continuación. Los datos analíticos se obtuvieron empleando los mismos métodos generales que se indican a continuación:

#### Análisis del Compuesto A y el contenido de impurezas por cromatografía líquida

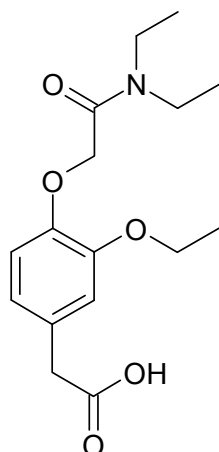
20 Se determinó el contenido del Compuesto A, el ácido del Compuesto A y las impurezas totales empleando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La solución de la muestra se preparó diluyendo la emulsión del Compuesto A con acetonitrilo hasta una concentración objetivo de 1.5 mg/mL del Compuesto A. Se inyectaron 10 µL de muestra en una fase móvil que comprendía ácido trifluoroacético al 0.1% en agua (Eluyente A) / ácido trifluoroacético al 0.1% en acetonitrilo (Eluyente B), según se define en el programa del gradiente en la tabla a continuación.

Programa del gradiente	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0	75	25
	45	25	75
	45.1	5	95
	46.1	5	95
	46.2	75	25

25 La fase móvil empieza como un 75% de eluyente A / un 25% de eluyente B en el tiempo cero, a continuación la composición se modifica gradual y linealmente de modo que, después de 45 minutos, la fase móvil comprenda un 25% de eluyente A y un 75% de eluyente B. Después se aplica un gradiente lineal más pronunciado de modo que, después de 45.1 minutos, la fase móvil comprenda un 5% de eluyente A y un 95% de eluyente B. Esta composición se mantiene hasta los 46.1 minutos y después se modifica para obtener un 75% de eluyente A y un 25% de eluyente B a los 46.2 minutos. Tras completar la recogida de los datos a los 33 minutos, la composición del eluyente se mantiene a un 75% de eluyente A / un 25% de eluyente B hasta 52 minutos para reequilibrar la columna.

30 La separación de las impurezas se llevó a cabo empleando una columna de 10 cm de longitud x 4.6 mm de diámetro interno empaquetada con una fase estacionaria Symmetry C18 de Waters con un tamaño de partícula de 3.5 µm. La velocidad del flujo de la fase móvil fue de 1.0 mL/minuto, la temperatura se controló a 30°C y la concentración de las impurezas se determinó comparando la absorbancia a 280 nm, medida empleando un detector UV de longitud de onda variable, con la de una solución estándar de referencia externa que comprendía 1.5 mg/mL de Compuesto A en acetonitrilo. En la Figura 1 se muestra el cromatograma de una muestra típica.

35 La principal impureza detectada fue un producto de degradación hidrolítica, que es un metabolito inactivo del Compuesto A y tiene la siguiente estructura:



(ácido [3-etoxi-4-[(*N,N*-dietilcarbamido)metoxi]fenil]acético, denominado en lo sucesivo en la presente ácido A).

#### pH por determinación potenciométrica

5 El pH se determinó empleando un electrodo combinado calibrado empleando un tampón de pH 4.01 y un tampón de pH 9.21. El electrodo se lavó con metanol y después agua entre mediciones.

#### Osmolalidad

La osmolalidad se determinó mediante la reducción del punto de congelación, empleando un osmómetro Roebing (Hermann Roebing, Berlín, Alemania) calibrado empleando agua purificada y un estándar acuoso de 300 mOsmol/kg.

#### Tamaño de microgota por espectroscopía de correlación fotónica

10 Se empleó espectroscopía de correlación fotónica (PCS) para determinar la media  $z$  de los diámetros de microgota y los índices de polidispersidad para las emulsiones. Se empleó un instrumento BI-9000 de Brookhaven para registrar los datos durante un periodo de 10 minutos con un ángulo de detección de 90°. Las mediciones se realizaron a temperatura ambiente. Los viales de las emulsiones se invirtieron una vez cuidadosamente antes de realizar las mediciones (no se introdujeron burbujas de aire). Se colocó una pequeña cantidad de emulsión en un tubo de muestra que contenía diluyente (una solución de Compuesto A en agua exenta de partículas) y se invirtió varias veces hasta que adquirió un aspecto homogéneo.

#### Diámetro volumétrico medio

20 El diámetro volumétrico medio se determinó por sedimentación centrífuga diferencial empleando una centrífuga de discos CPS modelo DC2400. Con el disco girando a 24 000 rpm, el gradiente de densidad del disco se realizó mediante la inyección secuencial a través de un puerto de inyección estándar de alícuotas iguales de 1.6 mL de sacarosa al 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9 y 8% p/p en D<sub>2</sub>O, y a continuación 0.5 mL de dodecano. Se dejó equilibrar el disco durante 25 minutos; durante este tiempo, se instaló un puerto de inyección para el disco de baja densidad. La distribución de los tamaños de partícula de la emulsión del Compuesto A se determinó empleando una concentración de la muestra de 30 μL de emulsión / 1 mL de sacarosa al 20% p/p en D<sub>2</sub>O, frente a un estándar de calibración externo que comprendía polipropileno de 0.4 μm.

#### Contenido de glóbulos grandes (% de microgotas > 5 μm, "PFAT5")

30 El contenido de glóbulos grandes se determinó de acuerdo con USP <729> por oscurecimiento de la luz, empleando un analizador óptico de tamaños de partícula AccuSizer 780-APS (Particle Sizing Systems, EE. UU.), que utiliza la técnica de determinación óptica de partículas individuales (SPOS, por sus siglas en inglés). Las mediciones se realizaron en muestras no diluidas de emulsión de Compuesto A, empleando el modo de extinción, que detecta partículas en el intervalo de 1.8 a 400 μm. Los resultados se indicaron como el porcentaje ponderado por volumen de grasa superior a 5 μm ("PFAT5") y / o como el número medio de partículas > 4.99 μm / mL.

#### Contenido de ácidos grasos libres (FFA) por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H

35 El contenido de FFA se determinó empleando <sup>1</sup>H RMN, comparando la señal de los protones metilénicos de los FFA con la señal de los protones de un estándar interno que comprendía óxido de trifenilfosfina (TPPO). Se pesaron con precisión aproximadamente 100 mg de emulsión de Compuesto A y 5 mg de TPPO en un vial y se diluyeron con 1.0 mL de metanol D<sub>4</sub>. Se obtuvo un espectro de <sup>1</sup>H RMN desacoplado homonuclear (≥400 MHz) empleando un pulso de 90° a una temperatura de 300 °K. El desplazamiento químico del multiplete de metanol D<sub>4</sub> se fijó a 3.30 ppm y la señal de los protones de TPPO a 7.3 - 7.6 ppm y la señal de los protones metilénicos de los FFA a 2.21 - 2.26 ppm se integraron

con precisión. En la Figura 2 se muestra un espectro típico de  $^1\text{H}$  RMN y en la Figura 3 se muestra un espectro de  $^1\text{H}$  RMN ampliado.

#### Contenido de lisofosfatidilcolina por $^{31}\text{P}$ RMN

5 El contenido de lisofosfatidilcolina (LysoPC) se determinó empleando  $^1\text{H}$  RMN, comparando la señal de  $^{31}\text{P}$  para LysoPC con la señal de  $^{31}\text{P}$  para un estándar externo que comprendía óxido de trifenílfosfina (TPPO). Las muestras se prepararon según se ha descrito previamente para el contenido de FFA. Se obtuvo un espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN sin acoplamiento con protones ( $\geq 162$  MHz) empleando un pulso de  $30^\circ$  a una temperatura de  $300^\circ\text{K}$ . El desplazamiento químico de la resonancia de TPPO se fijó a 34.6 ppm, y esta resonancia y la resonancia de LysoPC a aproximadamente 1.7 ppm se integraron con precisión. En la Figura 4 se muestra un espectro típico de  $^{31}\text{P}$  RMN y en la Figura 5 se muestra un espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN ampliado.

Los materiales enumerados en la tabla siguiente se emplearon en los ejemplos que se presentan a continuación:

Material	Nombre de la farmacopea	Proveedor	Función
Aceite de soya	Aceite de soya	Lipoid	Disolvente
Miglyol 810N	Triglicérido de cadena media	Sassol	Disolvente
Labrafac WL1349	Triglicérido de cadena media	Gattefosse	Disolvente
Lipoid E80	Lecitina derivada del huevo	Lipoid	Emulsionante
Glicerol	Glicerol	Sigma-Aldrich	Modificador de la tonicidad
Ácido oleico	Ácido oleico	Sigma-Aldrich	Estabilizante
L-Histidina	L-Histidina	Sigma-Aldrich	Tampón
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético (como sal disódica)	Sigma-Aldrich	Agente antimicrobiano
WFI	Agua para inyección	AstraZeneca	Disolvente
NaOH	Hidróxido de sodio	Sigma-Aldrich	Modificador del pH
Lipoid S75	Lecitina derivada de la soya	Lipoid	Emulsionante
Lipoid MCT	Triglicérido de cadena media	Lipoid	Disolvente
Solutol HS15	Macrogol HS15	BASF	Emulsionante
Poloxamer 188	Poloxamer 188	BASF	Emulsionante
Hidrogenortofosfato de disodio anhidro	Hidrogenortofosfato de disodio anhidro	Sigma-Aldrich	Tampón
Ácido cítrico monohidratado	Ácido cítrico monohidratado	Sigma-Aldrich	Tampón

#### Ejemplo 1: Evaluación de emulsiones preliminares de Compuesto A (WO2005/009420)

15 Las emulsiones del Compuesto A se prepararon según se define en el Ejemplo 6 de WO2005/009420 con las siguientes composiciones (todos los valores son % p/p).

	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5	Lote 6
Tamaño del lote	3.5 L	3.5 L	2.0 L	0.5 L	0.5 L	0.5 L
Aceite de soya	20	20	20	5	4	4
Miglyol 810N	0	0	0	5	0	3
Labrafac WL1349	0	0	0	0	2.5	0
Compuesto A	4	4	0	8	10	20
Lecitina de huevo	2.4	2.4	2.4	1.2	1.2	1.2
Lipoid E80						
Glicerol	2.5	2.5	2.5	2.25	2.25	2.25
Ácido oleico	0.03	0.03	0.03	0.03	0	0.3
Histidina	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
EDTA	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
WFI	Hasta 100	Hasta 100	Hasta 100	Hasta 100	Hasta 100	Hasta 100
NaOH	Hasta un pH de 8	Hasta un pH de 8	Hasta un pH de 8	Hasta un pH de 8	Hasta un pH de 8	Hasta un pH de 8

La evaluación se llevó a cabo después del almacenamiento en condiciones de refrigeración ( $2-8^\circ\text{C}$ ) durante aproximadamente 10 meses (lotes 1-3) o aproximadamente 6 meses (lotes 4-6).

Lote de emulsión	Aspecto	Diámetro medio real <sup>1</sup> (nm)	Índice de polidispersidad medio <sup>1</sup>	Número medio de partículas > 4.99 µm / mL
Lote 1	Sin formación de aceite	> 1 µm	-	3.22 x 10 <sup>6</sup>
Lote 2	Microgotas grandes de aceite visibles	> 1 µm	-	2.22 x 10 <sup>7</sup>
Lote 3	Formación de aceite en la superficie	> 1 µm	-	1.17 x 10 <sup>6</sup>
Lote 4	Formación de aceite en la superficie	274	0.357	8.05 x 10 <sup>5</sup>
Lote 5	Sin formación de aceite	> 1 µm	-	1.94 x 10 <sup>7</sup>
Lote 6	Microgotas de aceite	173	0.157	1.15 x 10 <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Determinado por espectroscopía de correlación fotónica

Se determinó que las muestras habían sufrido una degradación física considerable, incluida la formación visible de aceite en la superficie y coalescencia. Incluso para las dos muestras que exhibieron un diámetro medio real acorde con los valores presentados en WO2005/009420, el recuento de glóbulos grandes (número medio de partículas > 4.99 µm / mL) fue tan elevado que resultaría inaceptable. Basándose en estas consideraciones, se concluyó que las presentaciones farmacéuticas descritas en WO2005/009420 no eran adecuadas para uso clínico.

#### Ejemplo 2: Producción de una emulsión del Compuesto A mejorada en una escala de 100 g

La formulación farmacéutica preparada en el ejemplo a continuación comprende los siguientes componentes:

Componente	Función	% en peso
Compuesto A	Principio activo	6
Lipoid MCT (PhEur)	Aceite	9
Ácido oleico Ph Eur	Estabilizante	0.3
Lecitina Lipoid S75	Emulsionante	2.5
Glicerol	Tonicidad	2
Agua para inyección		Hasta el 100%

Se ajustó el pH de la emulsión hasta 7 con NaOH 1 M.

10 El Compuesto A, el aceite y el ácido oleico se pesaron en un vaso de precipitados alargado de 150 mL (para producir la fase oleosa). A continuación, el vaso de precipitados se agitó manualmente hasta que la fase oleosa adquirió un aspecto homogéneo.

15 La lecitina, el glicerol y el agua se pesaron en un segundo vaso de precipitados alargado de 150 mL (para producir la fase acuosa). A continuación, los ingredientes de la fase acuosa se dispersaron empleando un homogeneizador Ultra Turrax T25 a 11 000 rpm durante 1 minuto.

A continuación, el cabezal del homogeneizador se transfirió al vaso de precipitados de la fase oleosa y los ingredientes de la fase acuosa se añadieron y homogeneizaron a 11 000 rpm durante 1 minuto. Esto proporcionó una premezcla de la emulsión gruesa.

20 A continuación, la premezcla de la emulsión se introdujo en el microfluidizador 120E (previamente cebado con agua) y se sometió a aproximadamente 14 000 psi. La salida se dirigió hacia los residuos hasta que se volvió completamente turbia y a continuación se recogió en un vaso de precipitados limpio y se procesó en cinco ciclos más de microfluidizador antes de recogerla en una botella de vidrio adecuada.

Se dejó que la emulsión se enfriara hasta temperatura ambiente en la botella, antes de ajustar el pH hasta 7 con una solución de hidróxido de sodio 1 M.

25 La emulsión se hizo pasar a través de un filtro para jeringa (membrana Millipore Express PES, tamaño de poro: 0.22 µm, n.º de ref: SLGP033RS), antes de introducirla en viales de vidrio de tipo 1 de 10 mL y recubrirla con nitrógeno.

Los datos analíticos generados para la emulsión se resumen en la tabla a continuación:

Compuesto A (mg/mL)	55.7
pH final	7.04
Osmolalidad (mOsmoles/kg de H <sub>2</sub> O)	279
Tamaño medio de microgota (nm) <sup>1</sup>	145
Índice de polidispersidad medio <sup>1</sup>	0.089
% de microgotas con un diámetro > 5 µm (en masa)	0.005

<sup>1</sup> Determinado por espectroscopía de correlación fotónica

5 Los resultados anteriores demuestran que las microgotas de aceite de la emulsión son muy pequeñas, lo que permite la esterilización por filtración, y están comprendidas dentro del límite de tamaño especificado en USP <729>, lo que indica que son adecuadas para la administración intravenosa.

**Ejemplo 3: Producción de una emulsión del Compuesto A mejorada en una escala de 200 g** La formulación farmacéutica preparada en el ejemplo a continuación comprende los siguientes componentes:

Componente	Función	% en peso
Compuesto A	Principio activo	6
Lipoid MCT (PhEur)	Aceite	9
Ácido oleico Ph Eur	Estabilizante	0.03
Lecitina Lipoid S75	Emulsionante	2.5
Glicerol	Tonicidad	2.25
Agua para inyección		Hasta el 100%

Se ajustó el pH de la emulsión hasta 7 con NaOH 1 M.

10 El Compuesto A, el aceite y el ácido oleico se pesaron en un vaso de precipitados alargado de 250 mL (para producir la fase oleosa). A continuación, el vaso de precipitados se agitó manualmente hasta que la fase oleosa adquirió un aspecto homogéneo.

La lecitina, el glicerol y el agua se pesaron en un segundo vaso de precipitados alargado de 250 mL (para producir la fase acuosa). A continuación, los ingredientes de la fase acuosa se dispersaron empleando un homogeneizador Ultra Turrax T25 a 11 000 rpm durante 2 minutos.

15 A continuación, el cabezal del homogeneizador se transfirió al vaso de precipitados de la fase oleosa y los ingredientes de la fase acuosa se añadieron y homogeneizaron a 11 000 rpm durante 2 minutos. Esto proporcionó una premezcla de la emulsión gruesa.

20 A continuación, la premezcla de la emulsión se introdujo en el microfluidizador 120E (previamente cebado con agua) y se sometió a aproximadamente 14 000 psi. La salida se dirigió hacia los residuos hasta que se volvió completamente turbia y a continuación se recogió en un vaso de precipitados limpio y se procesó en 5 ciclos más de microfluidizador antes de recogerla en una botella de vidrio adecuada.

Se dejó que la emulsión se enfriara hasta temperatura ambiente en la botella, antes de ajustar el pH hasta 7 con una solución de hidróxido de sodio 1 M.

25 La emulsión se hizo pasar a través de un filtro para jeringa (membrana Millipore Express PES, tamaño de poro: 0.22 µm, n.º de ref: SLGP033RS), antes de introducirla en viales de vidrio de tipo 1 de 5 mL y recubrirla con nitrógeno.

Los datos analíticos generados para la emulsión se resumen en la tabla a continuación:

Compuesto A (mg/mL)	55.9
pH final	6.84
Osmolalidad (mOsmoles/kg de H <sub>2</sub> O)	323
% de microgotas con un diámetro > 5 µm (en masa)	0.002

Los resultados anteriores demuestran que las microgotas de aceite de la emulsión son muy pequeñas, lo que permite la esterilización por filtración, y están comprendidas dentro del límite para microgotas mayores de 5 µm especificado en USP <729>, lo que indica que son adecuadas para la administración intravenosa.

30 **Ejemplo 4: Producción de una emulsión del Compuesto A mejorada en una escala de 2 kg**

La formulación farmacéutica preparada en el ejemplo a continuación comprende los siguientes componentes:

## ES 2 510 416 T3

<b>Componente</b>	<b>Función</b>	<b>% en peso</b>
Compuesto A	Principio activo	6
Lipoid MCT (PhEur)	Aceite	9
Ácido oleico Ph Eur	Estabilizante	0.03
Lecitina Lipoid S75	Emulsionante	2.5
Glicerol	Tonicidad	2.25
Agua para inyección		Hasta el 100%

Se ajustó el pH de la emulsión hasta 7 con NaOH 1 M.

5 El Compuesto A, el aceite y el ácido oleico se pesaron en un vaso de precipitados alargado de 3 L (para producir la fase oleosa). A continuación, el vaso de precipitados se agitó manualmente hasta que la fase oleosa adquirió un aspecto homogéneo.

La lecitina, el glicerol y el agua se pesaron en un segundo vaso de precipitados alargado de 3 L (para producir la fase acuosa). A continuación, los ingredientes de la fase acuosa se dispersaron empleando un homogeneizador Ultra Turrax T25 a 22 000 rpm durante 10 minutos.

10 A continuación, la fase acuosa se añadió a la fase oleosa con agitación a 11 000 rpm y después se obtuvo una premezcla de la emulsión gruesa mezclando a 22 000 rpm durante 10 minutos.

A continuación, la premezcla de la emulsión se introdujo en el microfluidizador 110F (previamente cebado con agua) y se sometió a aproximadamente 7000 - 14 000 psi. La salida se dirigió hacia los residuos hasta que se volvió completamente turbia y a continuación se recogió en un vaso de precipitados limpio y se procesó en 5 ciclos más de microfluidizador antes de recogerla en una botella de vidrio adecuada.

15 Se dejó que la emulsión se enfriara hasta temperatura ambiente en la botella, antes de ajustar el pH hasta 7 con una solución de hidróxido de sodio 1 M.

20 La emulsión se hizo pasar a través de un filtro que comprendía un diámetro de poro de 1.2 µm (Pall Kleenpak, membrana de polipropileno) y a continuación a través de un filtro de calidad esterilizante con un tamaño de poro de 0.2 µm (Sartorius Sartobran P 500, membrana de acetato de celulosa), antes de introducirla en viales de vidrio de tipo 1 de 10 ml y recubrirla con nitrógeno.

Los datos analíticos para la emulsión se generaron durante el almacenamiento a 5 °C en un periodo de nueve meses y se resumen en la tabla a continuación. Los datos demuestran que la emulsión presentó una estabilidad suficiente para poder asignarle un periodo de validez de nueve meses a 5 °C.

Datos de estabilidad para la emulsión del Compuesto A mejorada, almacenada a 5 °C		Inicial	4 semanas	13 semanas	28 semanas	39 semanas
Prueba	Especificación					
Descripción	Una emulsión homogénea con un color de blanco a amarillo pálido prácticamente exenta de materia extraña y microgotas grandes de aceite	Una emulsión homogénea blanca prácticamente exenta de materia extraña y microgotas grandes de aceite	SC	SC	SC	SC
Identidad por HPLC	Tiempo de retención coherente con el del estándar de referencia	Tiempo de retención coherente con el del estándar de referencia	SC	SC	SC	SC
Análisis (mg/mL)	54 - 66	61.9 mg/mL	61.1 mg/mL	61.1 mg/mL	60.8 mg/mL	60.3% p/p
Impureza individual principal	0.5% p/p máximo	0.29% p/p	0.28% p/p	0.28% p/p	0.28% p/p	0.28% p/p
Impurezas totales <sup>a</sup>	2.0% p/p máximo	0.68% p/p	0.61% p/p	0.66% p/p	0.70% p/p	0.82% p/p
pH	4.5 – 8.0	6.6	6.2	6.0	5.5	5.0
Recuento de microgotas grandes	< 0.05%	0.001%	0.001%	0.002%	0.004%	0.002%
Osmolalidad	Sin prueba específica	340	346	331	335	341
Esterilidad	Cumple con EP	Cumple	NE	NE	NE	NE
<sup>a</sup>	Los datos entre paréntesis representan el número de impurezas orgánicas $\geq 0.05\%$ p/p					
	SC					
	NE					

**Ejemplo 5: Producción de una emulsión del Compuesto A mejorada en una escala de 2 kg**

La formulación farmacéutica preparada en el ejemplo a continuación comprende los siguientes componentes:

Componente	Función	% en peso
Compuesto A	Principio activo	6
Lipoid MCT (PhEur)	Aceite	9
Histidina Ph Eur	Tampón	0.1
Lecitina Lipoid S75	Emulsionante	1.25
Glicerol	Tonicidad	2.25
Agua para inyección		Hasta el 100%

Se ajustó el pH de la emulsión hasta 7 con NaOH 1 M.

5 El Compuesto A, el aceite y la histidina se pesaron en un vaso de precipitados alargado de 3 L (para producir la fase oleosa). A continuación, el vaso de precipitados se agitó manualmente hasta que la fase oleosa adquirió un aspecto homogéneo.

La lecitina, el glicerol y el agua se pesaron en un segundo vaso de precipitados alargado de 3 L (para producir la fase acuosa). A continuación, los ingredientes de la fase acuosa se dispersaron empleando un homogeneizador Ultra Turrax T25 a 22 000 rpm durante 10 minutos.

10 A continuación, la fase acuosa se añadió a la fase oleosa con agitación a 11 000 rpm y después se obtuvo una premezcla de la emulsión gruesa mezclando a 22 000 rpm durante 10 minutos.

15 A continuación, la premezcla de la emulsión se introdujo en el microfluidizador 110F (previamente cebado con agua) y se sometió a aproximadamente 7000 - 14 000 psi. La salida se dirigió hacia los residuos hasta que se volvió completamente turbia y a continuación se recogió en un vaso de precipitados limpio y se procesó en 5 ciclos más de microfluidizador antes de recogerla en una botella de vidrio adecuada.

Se dejó que la emulsión se enfriara hasta temperatura ambiente en la botella, antes de ajustar el pH hasta 7 con una solución de hidróxido de sodio 1 M, cuando procediera.

20 La emulsión se hizo pasar a través de un filtro que comprendía un diámetro de poro de 1.2 µm (Pall Kleenpak, membrana de polipropileno) y a continuación a través de un filtro de calidad esterilizante con un tamaño de poro de 0.2 µm (Sartorius Sartopore 2 500, membrana de poliétersulfona), antes de introducirla en viales de vidrio de tipo 1 de 6 ml y recubrirla con nitrógeno.

Los datos analíticos generados para la emulsión se resumen en la tabla a continuación:

Compuesto A (mg/mL)	59.3
pH final	7.3
Osmolalidad (mOsmoles/kg de H <sub>2</sub> O)	351
Tamaño medio de microgota (nm)	157
% de microgotas con un diámetro > 5 µm (en masa)	0.025

**Ejemplo 6: Producción de una emulsión del Compuesto A mejorada en una escala de 2 kg**

La formulación farmacéutica preparada en el ejemplo a continuación comprende los siguientes componentes:

Componente	Función	% en peso
Compuesto A	Principio activo	10
Lipoid MCT (PhEur)	Aceite	5
Macrogol HS 15	Emulsionante	1.6
Poloxamer 188	Emulsionante	2.4
Tampón de citrato de pH 5	Tampón	Hasta el 100%

25 El tampón del ejemplo a continuación comprende los siguientes componentes:

Componente	% en peso
Hidrogenortofosfato de disodio anhidro	1.46
Ácido cítrico monohidratado	1.02
Agua para inyección	Hasta el 100%

El tampón se preparó disolviendo las cantidades adecuadas de hidrogenortofosfato de disodio anhidro y ácido cítrico monohidratado en agua para inyección. El Compuesto A y el aceite se pesaron en un vaso de precipitados y se mezclaron hasta obtener un aspecto homogéneo (para producir la fase oleosa). Se disolvió Macrogol HS15 en el



tampón y a continuación se añadió Poloxamer 188 lentamente con agitación enérgica. Se continuó agitando hasta que se disolvió el Poloxamer 188 (para producir la fase acuosa).

5 A continuación, la fase acuosa se añadió a la fase oleosa con agitación a 11 000 rpm y después se obtuvo una premezcla de la emulsión gruesa mezclando a 22 000 rpm durante 10 minutos. A continuación, la premezcla de la emulsión se introdujo en el microfluidizador 110F (previamente cebado con agua) y se sometió a aproximadamente 7000 - 14 000 psi. La salida se dirigió hacia los residuos hasta que se volvió completamente turbia y a continuación se recogió en un vaso de precipitados limpio y se procesó en 5 ciclos más de microfluidizador antes de recogerla en una botella de vidrio adecuada.

Se dejó enfriar la emulsión hasta temperatura ambiente en la botella.

10 La emulsión se hizo pasar a través de filtros que comprendían un diámetro de poro de 1.2 µm (Pall Kleenpak, membrana de polipropileno) y a continuación a través de un filtro de calidad esterilizante con un tamaño de poro de 0.2 µm (Sartorius Sartopore 2 300, membrana de polietersulfona), antes de introducirla en viales de vidrio de tipo 1 de 10 ml y recubrirla con nitrógeno.

Los datos analíticos generados para la emulsión se resumen en la tabla a continuación:

Compuesto A (mg/mL)	98.1
pH final	5.1
Osmolalidad (mOsmoles/kg de H <sub>2</sub> O)	386
Tamaño medio de microgota (nm)	160
% de microgotas con un diámetro > 5 µm (en masa)	0.044

15 Los resultados anteriores demuestran que las microgotas de aceite de la emulsión son muy pequeñas, lo que permite la esterilización por filtración, y están comprendidas dentro del límite para microgotas mayores de 5 µm especificado en USP <729>, lo que indica que son adecuadas para la administración intravenosa.

20 Varias modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción precedente. Se pretende que dichas modificaciones también queden englobadas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada una de las referencias (incluidos, sin carácter limitante, los artículos de revistas, las patentes estadounidenses y no estadounidenses, las publicaciones de solicitudes de patentes, las publicaciones de solicitudes de patentes internacionales y similares) citadas en la presente solicitud se incorporan a la presente en su totalidad a modo de referencia.

**Ejemplo 7: Producción y esterilización de una emulsión del Compuesto A optimizada en una escala de 3 kg**

25 La formulación farmacéutica preparada en el ejemplo a continuación comprende los siguientes componentes:

Componente	Función	Cantidad (% en peso / peso)
Compuesto A	Principio activo	6
Lipoid MCT (PhEur)	Aceite	9
Lecitina derivada de la soya (Lipoid S75)	Emulsionante	1.1
L-Histidina	Agente tamponante	0.5
Edetato de disodio	Agente antimicrobiano	0.0025
Glicerol	Agente para ajustar la tonicidad	1.75
Agua para inyección	Disolvente	Hasta 100

Se pesaron las cantidades necesarias de Compuesto A y de aceite de triglicéridos de cadena media (Lipoid MCT PhEur) en un vaso de precipitados (400 mL, forma estándar) y a continuación se agitó para formar una mezcla homogénea (la fase oleosa).

30 La L-histidina y el edetato de disodio se pesaron en un segundo vaso de precipitados (3000 mL, forma alargada), se añadió el agua para inyección y la mezcla se agitó para disolverla empleando un agitador magnético (20 minutos aproximadamente). Se retiró el agitador magnético y se añadieron la lecitina derivada de la soya (Lipoid S75) y el glicerol, y la mezcla resultante se homogeneizó empleando un Ultra Turrax T25 con cabezal S25N-18G (22 000 rpm, 10 minutos aproximadamente) para formar la fase acuosa.

35 La fase oleosa se añadió a la fase acuosa con homogeneización lenta y continua (Ultra Turrax, 11 000 rpm, 20 segundos aproximadamente); después de completar la transferencia, se continuó la homogeneización (Ultra Turrax, 22 000 rpm, 10 minutos) para producir una emulsión gruesa.

La emulsión gruesa se transfirió a la tolva de un microfluidizador M-110EH-30 configurado con una cámara de interacción recubierta con diamante con un diámetro del canal de 75 µm. La microfluidización se llevó a cabo en 8

## ES 2 510 416 T3

pasos, empleando una presión máxima de 14 000 psi con enfriamiento continuo hasta una temperatura objetivo de 20 °C; los primeros 200 mL de la emulsión del primer paso se descartaron y se utilizó un recipiente de recolección limpio después del primer y el último paso.

5 La emulsión resultante se filtró a través de un filtro de 1.2 µm (Pall KA1J012P2) empleando una bomba peristáltica Watson Marlow 505 a 50 rpm.

10 Se preparó un sublote de viales estériles como se indica a continuación. Se tomó aproximadamente 1 litro del lote de partida y se introdujo en condiciones asépticas en viales (de vidrio de tipo 1 neutro sellados con tapones de goma recubiertos con etilentetrafluoroetileno [ETFE] con cápsula de plástico y aluminio de cierre a presión, volumen de llenado de 5 mL con recubrimiento de nitrógeno). Estos viales se esterilizaron con autoclave empleando un ciclo estándar de la farmacopea (121 °C / 15 minutos). Este lote se denominó Lote 1/1.

15 El resto del lote de partida se esterilizó por filtración con aire (15 psi) empleando un filtro de 0.2 µm (4 filtros Sartopore 2 500 que operaban en paralelo) y a continuación se introdujo en condiciones asépticas en viales según se ha descrito previamente para el Lote 1/1. La mitad de los viales producidos de este modo se denominaron Lote 1/2; el resto se sometió a una esterilización adicional con autoclave según se ha descrito previamente para el Lote 1/1. Este lote se denominó Lote 1/3.

Se preparó un segundo lote de partida empleando el proceso descrito previamente, pero en una escala más reducida (2 kg) y con la adición de burbujeo de nitrógeno durante la elaboración de la fase acuosa, emulsión gruesa y fina.

20 Se preparó un sublote de viales estériles como se indica a continuación. Se tomó aproximadamente 1 litro del lote de partida y se introdujo en condiciones asépticas en viales, según se ha descrito previamente para el Lote 1/1. Estos viales se esterilizaron con autoclave empleando un ciclo estándar de la farmacopea (121 °C / 15 minutos). Este lote se denominó Lote 2/1.

El resto del segundo lote de partida se esterilizó por filtración con nitrógeno (15 psi) empleando un filtro de 0.2 µm (4 filtros Sartopore 2 500 que operaban en paralelo) y a continuación se introdujo en condiciones asépticas en viales según se ha descrito previamente para el Lote 1/1. Este lote se denominó Lote 2/2.

25 Se evaluó la estabilidad de estos sublotes como se indica a continuación. Las muestras del Lote 1 se almacenaron con refrigeración (5 °C), en condiciones a largo plazo (25 °C / 60% de humedad relativa), en condiciones aceleradas (40 °C / 75% de humedad relativa) y en condiciones de estrés (50 °C / humedad ambiental). Las muestras del Lote 2 se almacenaron en condiciones aceleradas (40 °C / 75% de humedad relativa) y en condiciones de estrés (50 °C / humedad ambiental solamente). La evaluación se llevó a cabo antes del almacenamiento, después de 1 mes y después de 3 meses. Los resultados se muestran en las Tablas 1 a 5 a continuación.

35 Los resultados iniciales indican que el burbujeo durante el procesamiento tuvo poca incidencia sobre los niveles de impurezas. La formulación optimizada fue mejor que la formulación preliminar descrita en WO2005/009420, según muestra en particular el recuento de glóbulos grandes, que se redujo en de uno a dos órdenes de magnitud. Se observó que la esterilización con autoclave dio como resultado un incremento minoritario de los niveles de impurezas y un incremento de la concentración de glóbulos grandes (PFAT5) dentro del límite de USP <729> de un 0.05%. Estos resultados demostraron que la formulación optimizada era adecuada para la esterilización por filtración, autoclave o una combinación de estos dos procesos.

**Tabla 1. Estudio de estabilidad para el Lote 1/1 del Ejemplo 7 (sin burbujeo, esterilizado con autoclave)**

Condiciones de almacenamiento	Ninguna	5 °C	25 °C / 60% de humedad relativa	40 °C / 75% de humedad relativa	50 °C / humedad ambiental
Punto de evaluación	Inicial	1 mes	1 mes	1 mes	1 mes
Descripción	Cumple	SC	SC	SC	SC
Compuesto A (%p/p)	61.3	60.7	60.7	60.4	60.1
Acido A (%)	0.13	0.25	0.50	0.88	1.32
Impurezas desconocidas (%)	0.10	0.05	0.05	0.10	0.11
Impurezas totales (%)	0.23	0.30	0.55	0.98	1.43
Lyso-PC (%p/p)	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
FFA (mMol/kg)	2.7	3.2	2.7	2.8	2.3
Osmolalidad (mOsmol/Kg)	352	NE	NE	NE	NE

(continuación)

Condiciones de almacena-miento	Ninguna	5 °C	25 °C / 60% de humedad relativa	40 °C / 75% de humedad relativa	50 °C / humedad ambiental
pH	7.6	7.5	7.4	7.2	7.0
Tamaño medio de partícula (nm)	137.1	138.3	138.6	138.7	146.5
PFAT5 (%)	0.034	0.018	0.016	0.045	0.068
Número medio de partículas > 4.99 µm / mL	7.04 x 10 <sup>4</sup>	2.95 x 10 <sup>4</sup>	3.38 x 10 <sup>4</sup>	1.36 x 10 <sup>5</sup>	3.17 x 10 <sup>5</sup>
Edetato (%p/p)	0.001	NE	NE	NE	NE

**Leyenda:**

Cumple = Una emulsión homogénea con un color de blanco a amarillo pálido prácticamente exenta de materia particulada extraña y microgotas de aceite visibles.

SC = Sin cambios

N/D = No detectado

NE = No evaluado

**Tabla 2. Estudio de estabilidad para el Lote 1/2 del Ejemplo 7 (sin burbujeo, esterilizado por filtración)**

Condiciones de almacena-miento	Ninguna	5 °C	25 °C / 60% de humedad relativa	40 °C / 75% de humedad relativa	50 °C / humedad ambiental
Punto de evaluación	Inicial	1 mes	1 mes	1 mes	1 mes
Descripción	Cumple	SC	SC	SC	SC
Compuesto A (%p/p)	54.4	54.3	54.3	54.0	53.6
Acido A (%)	0.05	0.20	0.46	0.86	1.29
Impurezas desconocidas (%)	0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.05
Impurezas totales (%)	0.10	0.20	0.46	0.86	1.34
Lyso-PC (%p/p)	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
FFA (mMol/kg)	2.8	2.6	2.8	2.4	2.5
Osmolalidad (mOsmol/Kg)	317	NE	NE	NE	NE
pH	7.7	7.6	7.4	7.2	7.1
Tamaño medio de partícula (nm)	134.8	132.7	135.7	132.9	138.1
PFAT5 (%)	0.006	0.007	0.008	0.006	0.015
Número medio de partículas > 4.99µm / mL	3.84 x 10 <sup>4</sup>	3.19 x 10 <sup>4</sup>	4.80 x 10 <sup>4</sup>	3.55 x 10 <sup>4</sup>	7.67 x 10 <sup>4</sup>
Edetato (%p/p)	0.001	NE	NE	NE	NE

**Leyenda:**

Cumple = Una emulsión homogénea con un color de blanco a amarillo pálido prácticamente exenta de materia particulada extraña y microgotas de aceite visibles.

SC = Sin cambios

N/D = No detectado

NE = No evaluado

Tabla 3. Estudio de estabilidad para el Lote 1/3 del Ejemplo 7 (sin burbujeo, esterilizado por filtración y autoclave)

Condiciones de almacena-miento	Ninguna	5 °C	25 °C / 60% de humedad relativa	40 °C / 75% de humedad relativa	50 °C / humedad ambiental
Punto de evaluación	Inicial	1 mes	1 mes	1 mes	1 mes
Descripción	Cumple	SC	SC	SC	SC
Compuesto A (%p/p)	54.6	54.2	54.2	53.7	53.7
Ácido A (%)	0.14	0.28	0.54	0.89	1.35
Impurezas desconocidas (%)	0.05	0.05	0.05	0.10	0.20
Impurezas totales (%)	0.19	0.33	0.59	0.99	1.55
Lyso-PC (%p/p)	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
FFA (mMol/kg)	2.1	2.5	2.5	2.1	2.9
Osmolalidad (mOsmol/Kg)	324	NE	NE	NE	NE
pH	7.6	7.5	7.4	7.2	7.1
Tamaño medio de partícula (nm)	133.7	136.7	135.6	138.1	138.7
PFAT5 (%)	0.020	0.031	0.023	0.028	0.031
Número medio de partículas > 4.99 µm / mL	6.31 x 10 <sup>4</sup>	1.14 x 10 <sup>5</sup>	9.34 x 10 <sup>4</sup>	1.12 x 10 <sup>5</sup>	1.33 x 10 <sup>5</sup>
Edetato (%p/p)	0.001	NE	NE	NE	NE

## Leyenda :

Cumple = Una emulsión homogénea con un color de blanco a amarillo pálido prácticamente exenta de materia particulada extraña y microgotas de aceite visibles.

SC = Sin cambios  
 N/D = No detectado  
 NE = No evaluado

5

Tabla 4. Estudio de estabilidad para el Lote 2/1 del Ejemplo 7 (con burbujeo, esterilizado con autoclave)

Condiciones de almacena-miento	Ninguna	5 °C	25 °C / 60% de humedad relativa	40 °C / 75% de humedad relativa	50 °C / humedad ambiental
Punto de evaluación	Inicial	1 mes	1 mes	1 mes	1 mes
Descripción	Cumple	NE	NE	SC	SC
Compuesto A (%p/p)	62.1	NE	NE	61.0	60.5
Ácido A (%)	0.11	NE	NE	0.92	1.34
Impurezas desconocidas (%)	0.15	NE	NE	0.16	0.16
Impurezas totales (%)	0.26	NE	NE	1.08	1.50
Lyso-PC (%p/p)	N/D	NE	NE	N/D	N/D
FFA (mMol/kg)	2.4	NE	NE	2.4	2.7
Osmolalidad (mOsmol/Kg)	355	NE	NE	NE	NE
pH	7.6	NE	NE	7.2	7.0
Tamaño medio de partícula (nm)	137.1	NE	NE	138.9	140.9
PFAT5 (%)	0.026	NE	NE	0.028	0.022
Número medio de partículas > 4.99 µm / mL	6.02 x 10 <sup>4</sup>	NE	NE	1.09 x 10 <sup>5</sup>	9.72 x 10 <sup>4</sup>

10

(continuación)

Condiciones de almacena-miento	Ninguna	5 °C	25 °C / 60% de humedad relativa	40 °C / 75% de humedad relativa	50 °C / humedad ambiental
Edetato (%p/p)	0.002	NE	NE	NE	NE

**Leyenda:**

5 Cumple = Una emulsión homogénea con un color de blanco a amarillo pálido prácticamente exenta de materia particulada extraña y microgotas de aceite visibles.

SC = Sin cambios

N/D = No detectado

NE = No evaluado

**Tabla 5. Estudio de estabilidad para el Lote 2/2 del Ejemplo 7 (con burbujeo, esterilizado por filtración)**

Condiciones de almacena-miento	Ninguna	5 °C	25 °C / 60% de humedad relativa	40 °C / 75% de humedad relativa	50 °C / humedad ambiental
Punto de evaluación	Inicial	1 mes	1 mes	1 mes	1 mes
Descripción	Cumple	NE	NE	SC	SC
Compuesto A (%p/p)	58.3	NE	NE	57.6	57.3
Ácido A (%)	< 0.05	NE	NE	0.86	1.30
Impurezas desconocidas (%)	0.10	NE	NE	0.15	0.16
Impurezas totales (%)	0.10	NE	NE	1.01	1.46
Lyso-PC (%p/p)	N/D	NE	NE	N/D	N/D
FFA (mMol/kg)	2.5	NE	NE	2.6	3.2
Osmolalidad (mOsmol/Kg)	341	NE	NE	NE	NE
pH	7.7	NE	NE	7.2	7.0
Tamaño medio de partícula (nm)	133.1	NE	NE	134.6	134.8
PFAT5 (%)	0.003	NE	NE	0.010	0.019
Número medio de partículas > 4.99 µm / mL	2.26 x 10 <sup>4</sup>	NE	NE	7.04 x 10 <sup>4</sup>	1.47 x 10 <sup>5</sup>
Edetato (%p/p)	0.002	NE	NE	NE	NE

10 **Leyenda:**

Cumple = Una emulsión homogénea con un color de blanco a amarillo pálido prácticamente exenta de materia particulada extraña y microgotas de aceite visibles.

SC = Sin cambios

N/D = no detectado

15 NE = no evaluado

## REIVINDICACIONES

1. Una emulsión inyectable que comprende:
- un compuesto de tipo éster del ácido fenilacético sustituido que es el éster *n*-propílico del ácido [3-etoxi-4-[(*N,N*-diethylcarbamido)metoxi]fenil]acético;
- 5 un triglicérido de cadena media presente entre 5% p y 15% p; un emulsionante que es lecitina derivada de la soya; un modificador de la tonicidad; y agua;
- y opcionalmente comprende además uno o más de los siguientes componentes seleccionados entre un agente tamponante del pH, un estabilizante y un aditivo;
- 10 donde el pH de la emulsión es superior a aproximadamente 7; y donde el tamaño medio de microgota de la emulsión es inferior a aproximadamente 200 nm.
2. La emulsión de la reivindicación 1, donde el compuesto de tipo éster del ácido fenilacético sustituido está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.25% p y aproximadamente un 25% p.
3. La emulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde el disolvente inmisible en agua está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.1% p y aproximadamente un 50% p.
- 15 4. La emulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el modificador de la tonicidad está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.1% p y aproximadamente un 2.5% p.
5. La emulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el agente tamponante del pH está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.01% p y aproximadamente un 10% p.
- 20 6. La emulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el agente tamponante del pH es fosfato de sodio, citrato de sodio, bicarbonato de sodio, L-histidina o TRIS.
7. La emulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el estabilizante está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001% p y aproximadamente un 5% p.
8. La emulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende:
- 25 entre aproximadamente un 1% p y aproximadamente un 10% p de éster *n*-propílico del ácido [3-etoxi-4-[(*N,N*-diethylcarbamido)metoxi]fenil]acético;
- entre aproximadamente un 5% p y aproximadamente un 15% p de triglicérido de cadena media;
- entre aproximadamente un 0.01% p y aproximadamente un 5% p de lecitina derivada de la soya;
- entre aproximadamente un 0.01% p y aproximadamente un 3% p de glicerol; y
- 30 entre aproximadamente un 0.001% p y aproximadamente un 1% p de ácido oleico.
9. La emulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende:
- entre aproximadamente un 3% p y aproximadamente un 9% p de éster *n*-propílico del ácido [3-etoxi-4-[(*N,N*-diethylcarbamido)metoxi]fenil]acético;
- entre aproximadamente un 6% p y aproximadamente un 12% p de triglicérido de cadena media;
- 35 entre aproximadamente un 0.3% p y aproximadamente un 3% p de lecitina derivada de la soya;
- entre aproximadamente un 0.1% p y aproximadamente un 1% p de L-histidina;
- entre aproximadamente un 0.001% p y aproximadamente un 0.1% p de edetato de disodio; y
- entre aproximadamente un 1% p y aproximadamente un 2.5% p de glicerol.
10. La emulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además un agente hipnótico sedante, un analgésico o un agente paralítico.
- 40 11. La emulsión de la reivindicación 10, donde el analgésico es un opioide.
12. Una emulsión según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para un tratamiento de inducción o mantenimiento de la anestesia o sedación en un mamífero.

Figura 1. Cromatograma para la determinación del Compuesto A y las impurezas

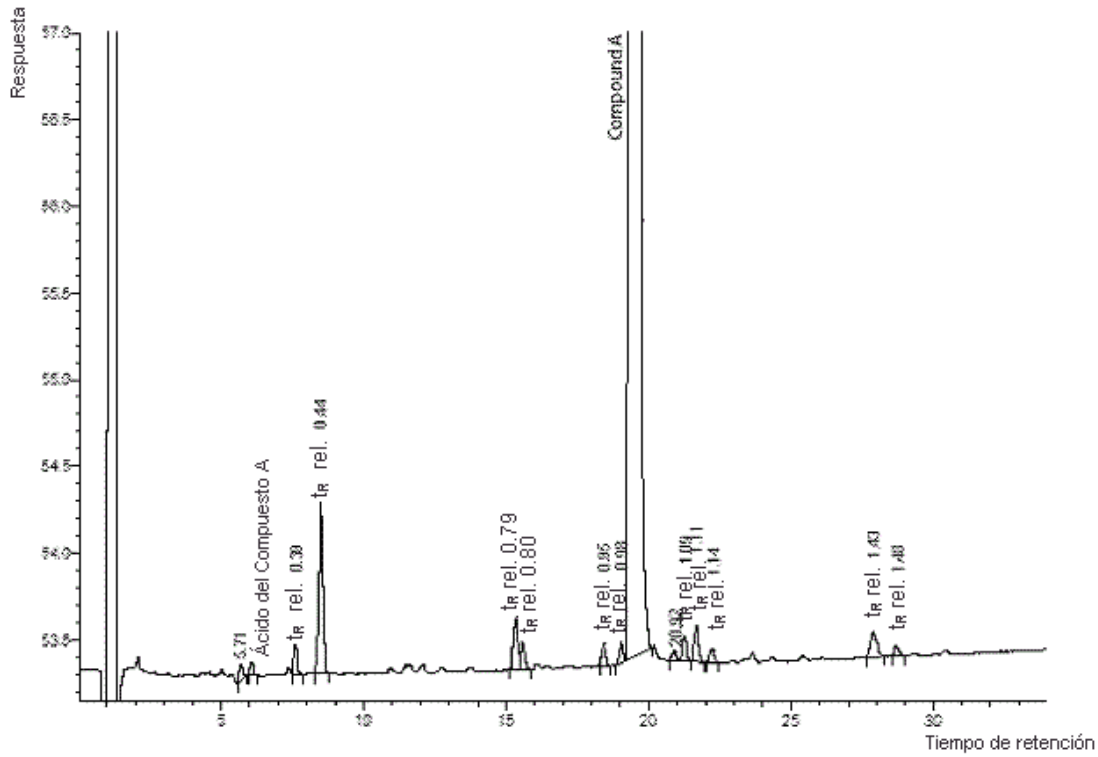


Figura 2. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 500 MHz para la determinación del contenido de ácidos grasos libres (FFA) de la emulsión del Compuesto A

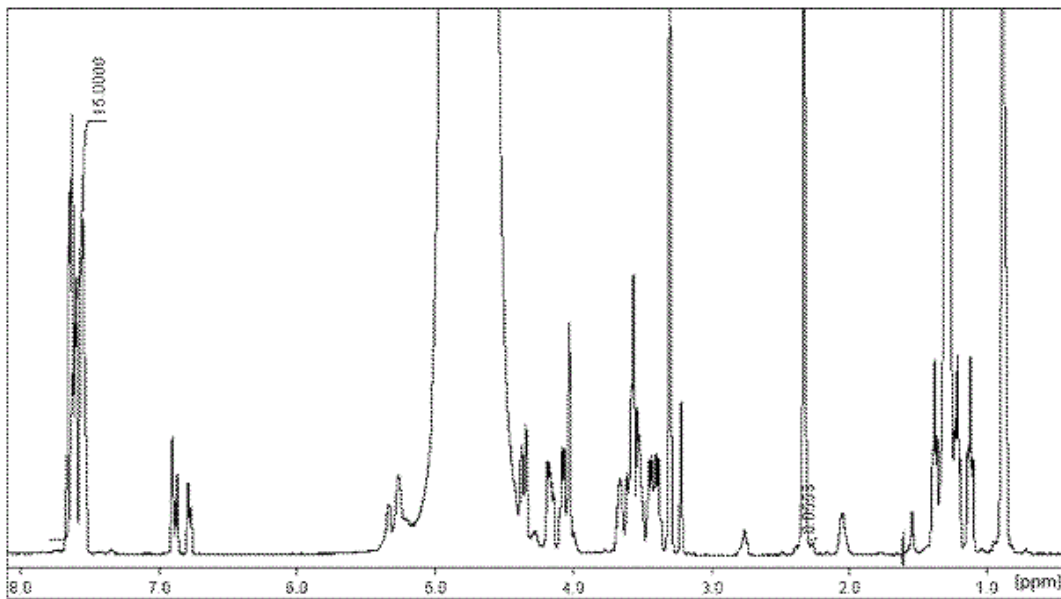


Figura 3. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de 500 MHz ampliado para la región de la señal de los protones metilénicos de los ácidos grasos libres (FFA) en la determinación del contenido de FFA de la emulsión del Compuesto A

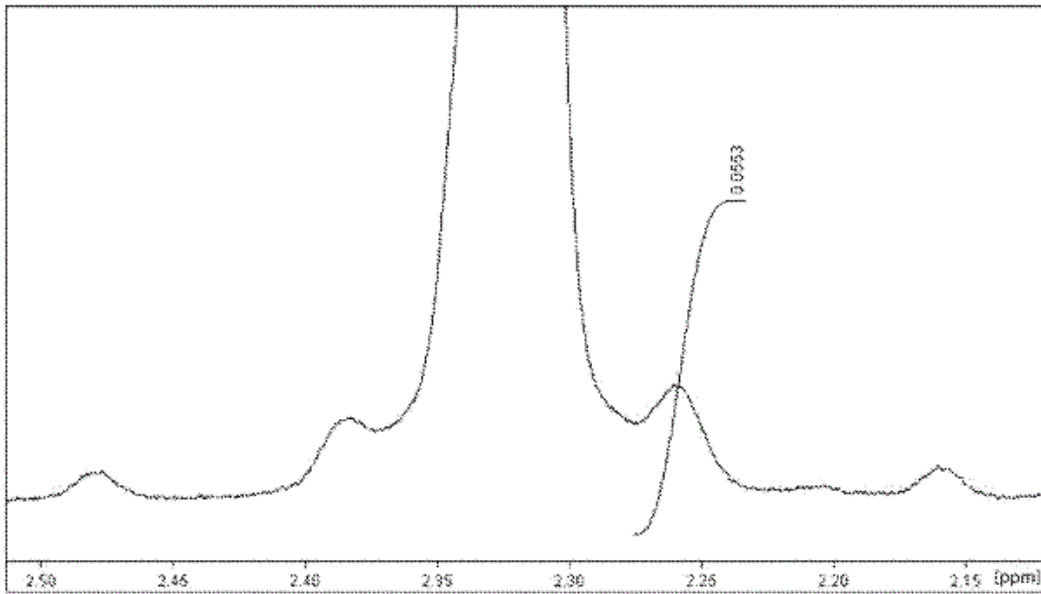


Figura 4. Espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN para la determinación del contenido de lisofosfatidocolina de la emulsión del Compuesto A

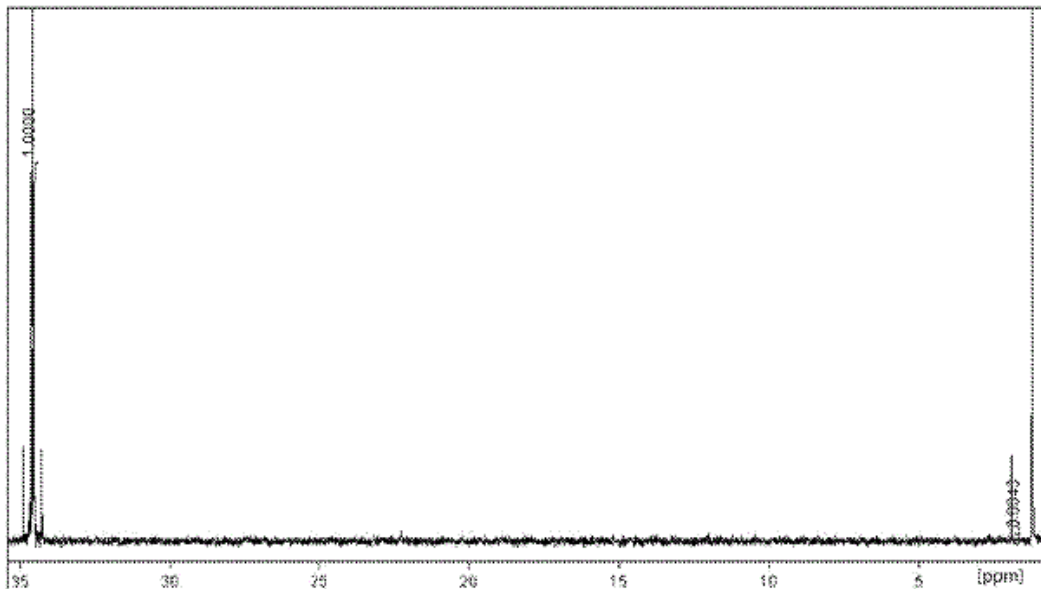




Figura 5. Espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN ampliado de la emulsión del Compuesto A

