

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 242**

51 Int. Cl.:

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2012 E 17159788 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 3202421**

54 Título: **Emulsiones de aceite/agua que comprenden alcanos semifluorados**

30 Prioridad:

04.01.2011 EP 11150064

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

09.07.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**THEISINGER, BASTIAN;
THEISINGER, SONJA y
GÜNTHER, BERNHARD**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 675 242 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

Emulsiones de aceite/agua que comprenden alcanos semifluorados

Antecedentes

5 Las emulsiones farmacéuticas juegan un papel clave en el campo de la dermatología, donde proporcionan vehículos inocuos para la piel para muchos fármacos tópicos. Ocasionalmente, las emulsiones también se usan para medicinas orales y parenterales, en particular para la administración intravenosa de ingredientes activos muy poco solubles en agua tales como propofol (comercializado por ejemplo como Disoprivan® o Diprivan®) y etomidato (comercializado como Etomidat® Lipuro).

10 El propofol (2,6-diisopropilfenol, PM 178,27) es un anestésico intravenoso potente. Se usa rutinariamente tanto para la inducción como para el mantenimiento de la anestesia. Además, se puede usar para sedación de pacientes en cuidado intensivo o en la preparación de anestesia local o regional para procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico. Se caracteriza por su inicio rápido de acción y sus efectos secundarios relativamente moderados.

15 Físicamente, el propofol es un compuesto altamente lipofílico que se funde aproximadamente a 19°C. A temperatura ambiente, tiene la apariencia de un aceite. Su solubilidad en agua o en tampones acuosos es despreciable, lo que hace que el propofol sea un compuesto altamente desafiante para formular, en particular para administración intravenosa, pero también por otras rutas. El único grupo ionizable de la molécula es su grupo hidroxilo, el cual es, sin embargo, inadecuado para formar una sal soluble en agua debido a su pKa de 11. El coeficiente de partición octanol/agua para propofol es de 6.761:1 a un pH de 6-8,5.

20 El propofol fue desarrollado en primer lugar por la compañía farmacéutica británica ICI (ahora AstraZeneca) como una formulación intravenosa solubilizada que contenía cantidades sustanciales del solubilizador Cremophor® EL, un excipiente que no se tolera muy bien. Poco después de su introducción en el mercado, varios reportes de reacciones anafilácticas condujeron a la retirada de la formulación. Varios años más tarde, AstraZeneca lanzó una nueva formulación de propofol de marca Diprivan® que se usa aun hoy. Este producto es una emulsión de aceite/agua que comprende propofol al 1% y de aceite de soja al 10% como la fase dispersada y lecitina de huevo purificada 1,2% como emulsionante. La fase acuosa coherente contiene glicerol al 2,25% y pequeñas cantidades de EDTA e hidróxido de sodio. En años recientes, también están disponibles formulaciones genéricas de emulsiones en varios países.

30 El propofol está indicado para la inducción y mantenimiento de anestesia general, sedación para adultos mecánicamente ventilados y sedación de procedimiento. Otros usos clínicos que todavía son experimentales incluyen para la gestión del estado epiléptico, el tratamiento de dolor de cabeza, en particular dolor de cabeza de migraña, la gestión de la ansiedad y la neuroprotección en daño cerebral agudo. Estos usos requieren con frecuencia solamente dosis sub-hipnóticas de propofol, como se enseña, por ejemplo, en WO 00/54588 A1.

35 Comparado con otros compuestos usados en anestesia, el propofol tiene un perfil notablemente seguro. Sus efectos adversos usualmente son leves y fácilmente gestionables. El efecto hipnótico de una sola dosis de propofol desaparece típicamente en cuestión de minutos. El inicio rápido y la recuperación junto con sus efectos amnésicos han hecho que el compuesto sea muy popular para sedación y anestesia. En contraste con agentes similares, no parece inducir náusea.

40 Entre los efectos adversos típicos están una presión sanguínea disminuida y apnea transitoria después de dosis de inducción. Comúnmente, se observan movimientos mioclónicos leves. Otro aspecto frecuente de la emulsión de propofol es que produce dolor local en el sitio de inyección o infusión, razón por la cual algunos pacientes son pretratados con un anestésico local tal como lidocaína. Se cree que la pequeña fracción de propofol disuelta en la fase acuosa de la emulsión es responsable de este dolor. Raros, pero más graves son la distonía, la hiperlipidemia, la pancreatitis y el llamado síndrome de infusión de propofol. Esta perturbación metabólica potencialmente letal ha ocurrido en pacientes gravemente enfermos después de una infusión prolongada de alta dosis de propofol en combinación con catecolaminas y/o corticosteroides.

45 Más recientemente, otras formulaciones intravenosas de propofol han sido probadas clínicamente o introducidas en el mercado. Por ejemplo, se ha estudiado una emulsión de propofol al 1% con solo aceite de soja al 5% y lecitina al 0,6% (Ampofol®). Es probable que esta formulación pueda estar asociada con un riesgo menor de hiperlipidemia y pancreatitis. Al mismo tiempo, se encontró que el dolor en el sitio de la inyección era incluso más pronunciado que con Diprivan®.

50 Otras formulaciones de emulsión tal como Propofol-Lipuro® y propofol IDD-D® se basan en una fracción mayor de triglicéridos de cadena media (MCT) para reemplazar a los triglicéridos de cadena larga (LCT) en el componente de aceite de la emulsión. Se asume que los MCT se toleran mejor que los LCT tanto por pacientes adultos como pediátricos. Sin embargo, también pueden liberar compuestos tóxicos tales como acetoacetato, beta-hidroxibutirato y octanoatos.

55 Sin embargo, aún existe algún riesgo de hiperlipidemia y pancreatitis implicado en el uso de emulsiones de propofol.

La carga de fármaco relativamente baja de estas emulsiones necesita la administración de cantidades sustanciales de triglicéridos y emulsionantes (es decir, fosfolípidos) que tienen sus propios perfiles específicos de riesgo.

5 Un inconveniente más de las emulsiones parenterales de propofol es que, debido a su contenido de aceite de triglicérido en un entorno acuoso y fosfolípidos como emulsionantes, son propensos a un crecimiento microbiano sustancial después de contaminación. Por lo tanto, la presente formulación de Diprivan® comprende edetato de (di)sodio como un agente antimicrobiano, aunque el producto esté restringido a un solo uso por paciente por vial.

10 Aunque en principio están disponibles otros conservantes microbianos para formulaciones inyectables, están asociados con una tolerancia disminuida y en particular con el riesgo de inducir reacciones de hipersensibilidad. En la WO 00/24376, se usa alcohol bencílico solo (0,0175-0,9% en peso) o en combinación con edato de sodio (0,005% en peso) o benzoato de sodio (0,07% en peso) para estabilizar microbianamente una emulsión de aceite-en-agua que contiene propofol, aceite vegetal como solvente y fosfátidos de huevo como emulsionante.

15 La WO 2007/052288 describe una formulación de un propofol en la forma de una emulsión de aceite en agua que contiene aceites de triglicéridos (5-20% p/v), 1,2% en peso de fosfátidos naturales tal como fosfolípido de soja o huevo purificado, 2,25% en peso de glicerol como agente modificador de la tonicidad, así como también ésteres de monoglicerilo de ácido láurico y cáprico (0,025-0,05% en peso), edetato de disodio (0,0025-0,001% en peso) y/o ácido cáprico (0,025-0,05% en peso) como sistema conservante. Este sistema muestra un incremento de no más de 10 veces en el crecimiento de cada uno de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans* durante al menos 24 h.

20 Alternativamente, formulaciones que no son emulsiones que se han sugerido para el propofol incluyen soluciones acuosas en las cuales la sustancia de fármaco está presente en forma solubilizada con la ayuda de una ciclodextrina. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos solubles en agua capaces de formar complejos de inclusión con moléculas huésped. En particular, se han estudiado las soluciones de propofol con hidroxipropil- β -ciclodextrina y con sulfobutileter- β -ciclodextrina, respectivamente. Sin embargo, no se ha establecido si la farmacocinética de estas formulaciones es comparable con las emulsiones de propofol. Además, las altas dosis de ciclodextrinas están vinculadas con frecuencia con efectos hemolíticos y toxicidad renal.

25 Así, subsiste una necesidad de formulaciones adicionales mejoradas de compuestos poco solubles en agua tal como propofol. Además, existe una necesidad de mejorías en la formulación de emulsiones farmacéuticas. Por ejemplo, existe una necesidad de emulsiones que tengan una mayor carga de fármaco y/o un mejor perfil de seguridad.

30 La patente de U.S. No. 6.113.919 describe emulsiones de aceite en agua que comprenden una fase acuosa continua y una fase de aceite dispersada, en donde la fase dispersada comprende al menos dos líquidos fluorados, uno de los cuales es el solvente o vehículo oleoso y constituye la mayor parte de la fase dispersada, siendo el segundo un co-tensoactivo fluorado en una cantidad de hasta 10% p/v de la fase dispersada. El co-tensoactivo fluorado es diferente del vehículo oleoso fluorado. El vehículo oleoso es un líquido perfluorado, en particular bromuro de perfluorooctilo, el cual se usa en cantidades de aproximadamente el 90% p/v con relación a la fase dispersada.

35 Sin embargo, los compuestos perfluorados son más bien problemáticos en emulsiones, en particular si se incorporan en cantidades elevadas o se usan como el vehículo o solvente de la fase de aceite. Por ejemplo, su densidad es extremadamente alta de manera que siempre hay un riesgo de separación física de fase por sedimentación de la fase dispersada, la cual es difícil de controlar. Usualmente, se necesitan cantidades grandes de tensoactivo para estabilizar una emulsión basada en un perfluorocarbono. Estas emulsiones son sensibles típicamente a tensiones mecánicas tales como las asociadas con el bombeo, dispensación, centrifugación, etc. Además, los compuestos perfluorados son extremadamente lipofóbicos e hidrofóbicos y así no son muy adecuados como solventes para muchos ingredientes activos que requerirían al menos un grado más moderado de lipofilia y/o hidrofilia.

40 Es, por lo tanto, un objeto de la presente invención proporcionar tales composiciones mejoradas que superen una o más desventajas de las composiciones conocidas. En particular, es un objeto de la invención proporcionar composiciones de propofol que exhiban un alto contenido de fármaco y/o una elevada estabilidad microbiana. Otro objeto es proporcionar composiciones de propofol que no estén asociadas con el riesgo de hiperlipidemia o pancreatitis. Los objetos adicionales de la invención se aclararán sobre la base de la descripción de la invención a continuación, incluyendo los ejemplos, y las reivindicaciones de la patente.

50 **Compendio de la invención**

La invención proporciona una composición líquida en la forma de una emulsión de aceite/agua físicamente estable que comprende (a) una fase dispersada que comprende un alcano semifluorado de acuerdo con la fórmula RFRH; (b) una fase acuosa continua, y (c) al menos un tensoactivo, en donde RF es un segmento de hidrocarburo perfluorado lineal con 4 a 12 átomos de carbono y RH es un grupo alquilo lineal con 4 a 8 átomos de carbono, y en donde el tamaño promedio de la gotita de la fase dispersada está por debajo de aproximadamente 1 μ m.

55 En una de las realizaciones preferidas, la fase dispersada de la composición comprende un agente farmacéutico activo poco soluble en agua tal como propofol. Preferentemente, la emulsión de propofol exhibe una alta carga de

fármaco, es decir, la concentración de propofol en la fase dispersada es al menos aproximadamente el 10% en peso. Preferentemente, la composición de propofol es estéril. Debido a la alta estabilidad antimicrobiana de los alcanos semifluorados, la composición puede carecer de conservantes. Preferentemente, también carece de aceites de triglicéridos y, por lo tanto, no está asociada con el riesgo de hiperlipidemia y pancreatitis.

- 5 En un aspecto más, la invención proporciona una emulsión líquida de aceite/agua que está altamente concentrada porque su fase dispersada representa al menos aproximadamente el 50% en peso de la emulsión. Tales versiones altamente concentradas son particularmente adecuadas para usarse como preconcentrados que pueden diluirse con líquidos acuosos específicos antes de usarse. Además, son útiles para acomodar altas cantidades de sustancias farmacéuticas insolubles en agua u otros agentes activos hidrofóbicos. Tales emulsiones también pueden usarse para la administración tópica (por ejemplo, dérmica).

10 Los aspectos adicionales de la invención están relacionados con los usos de tales emulsiones de aceite/agua que comprenden alcanos semifluorados. Por ejemplo, se pueden usar farmacéuticamente, por ejemplo, como preparaciones terapéuticas o de diagnóstico. Como tales, pueden ser administradas tópicamente, oralmente o parenteralmente. En particular, las emulsiones que comprenden propofol se pueden usar para anestesia y/o sedación general y pueden ser administradas mediante inyección intravenosa o infusión. Las emulsiones que comprenden un agente activo útil para la conservación de trasplantes de órganos o tejidos, tal como N-octanoil dopamina, pueden ser administradas a un donante de trasplante de órgano o tejido, a un receptor de trasplante de órgano o tejido y/o para el lavado o inmersión de un órgano o tejido de trasplante para almacenamiento o transporte.

15 Además, las composiciones de la invención se pueden usar como preparaciones cosméticas o como medicamentos veterinarios.

20 Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 muestra los resultados de una prueba de la actividad hemolítica que implica varias composiciones que comprenden propofol de acuerdo con la invención y de una emulsión de propofol que no está de acuerdo con la invención (ST174). Los detalles se discuten en el ejemplo 14.

- 25 La Figura 2 muestra los resultados de una prueba para la actividad hemolítica en presencia de suero humano, como se describe con más detalle en el ejemplo 14.

La Figura 3 muestra la efectividad de sedación de una emulsión de propofol de acuerdo con la invención en comparación con un producto de propofol convencional determinada en un modelo de rata, como se describe en el ejemplo 15.

- 30 La Figura 4 muestra los perfiles plasmáticos de propofol en ratas después de la administración intravenosa en bolo de una emulsión de propofol de acuerdo con la invención en comparación con un producto de propofol convencional, como se describe en el ejemplo 16.

Descripción Detallada de la Invención

- 35 La invención proporciona una composición líquida en la forma de una emulsión de aceite/agua físicamente estable que comprende (a) una fase dispersada que comprende un alcano semifluorado de acuerdo con la fórmula RFRH; (b) una fase acuosa continua, y (c) al menos un tensoactivo, en donde RF es un segmento de hidrocarburo perfluorado lineal con 4 a 12 átomos de carbono y RH es un grupo alquilo lineal con 4 a 8 átomos de carbono, y en donde el tamaño promedio de la gotita de la fase dispersada está por debajo de aproximadamente 1 μm .

40 Como se usa en la presente memoria, una emulsión es un sistema líquido que comprende una fase líquida dispersada (o interna o emulsionada o discontinua) dentro de una fase líquida continua (o externa o coherente). Las dos fases líquidas no son miscibles. En una emulsión de aceite/agua (referida también como emulsión de aceite en agua), una fase orgánica líquida inmiscible en agua, la cual no tiene que ser un "aceite" por alguna definición específica, está dispersa en una fase continua miscible en agua la cual puede estar o no comprendida por agua en sí misma.

- 45 Los alcanos semifluorados son alcanos lineales o ramificados, algunos de cuyos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. Los alcanos semifluorados (SFA) usados en la presente invención están compuestos por un segmento de hidrocarburo no fluorado y al menos un segmento de hidrocarburo perfluorado. Los SFA usados en la presente invención tienen un segmento de hidrocarburo no fluorado unido a un segmento de hidrocarburo perfluorado, de acuerdo con la fórmula general $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$.

- 50 Otra nomenclatura que se usa en la presente memoria se refiere a los SFA mencionados anteriormente que tienen dos segmentos como RFRH, respectivamente, en donde R_F designa un segmento de hidrocarburo perfluorado, R_H designa un segmento no fluorado. Alternativamente, los compuestos pueden referirse como F_nH_m , en donde F significa un segmento de hidrocarburo perfluorado, H significa un segmento no fluorado, y n y m es el número de átomos de carbono del segmento respectivo. Por ejemplo, F3H3 se usa para perfluoropropilpropano. Además, este tipo de nomenclatura se usa normalmente para compuestos que tienen segmentos lineales. Por lo tanto, a menos

que se indique otra cosa, se debe asumir que F3H3 significa 1-perfluoropropilpropano, en lugar de 2-perfluoropropilpropano, 1-perfluoroisopropilpropano o 2-perfluoroisopropilpropano.

Los alcanos semifluorados de acuerdo con la fórmula general $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ pueden tener tamaños de segmentos que varían de 3 a 20 átomos de carbono, es decir n y m se seleccionan independientemente en el rango de 3 a 20.

5 Los SFA que son útiles en el contexto de la presente invención se describen también en EP-A 965 334, EP-A 965329 y EP-A 2110126

10 En la presente invención, el alcano semifluorado es un compuesto de acuerdo con la fórmula RFRH, cuyos segmentos R_F y R_H son lineales; el segmento perfluorado es lineal y comprende de 4 a 12 átomos de carbono y el segmento no fluorado es lineal y comprende de 4 a 8 átomos de carbono. Los SFA preferidos incluyen en particular los compuestos F4H5, F4H6, F4H8, F6H4, F6H6 y F6H8. Actualmente, los más preferidos para llevar a cabo la invención son F4H5, F4H6, F4H8, F6H6 y F6H8.

15 Opcionalmente, la fase dispersada de la emulsión puede comprender más de un SFA. Puede ser útil combinar SFA, por ejemplo, con el fin de lograr una propiedad diana particular tal como una cierta densidad, viscosidad o capacidad de solubilización para un ingrediente activo particular. Si se usa una mezcla de SFA, se prefiere además que la mezcla comprenda al menos uno de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8 y en particular, uno de F4H5, F4H6, F6H6 y F6H8. En otra realización, la mezcla comprende al menos dos miembros seleccionados de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6 y F6H8 y, en particular, al menos dos miembros seleccionados de F4H5, F6H6 y F6H8. En algunas realizaciones preferidas, los compuestos perfluorados están ausentes.

20 Los SFA líquidos son química y fisiológicamente inertes, incoloros y estables. Sus densidades típicas varían de 1,1 a 1,7 g/cm³, y su tensión superficial puede ser tan baja como 19 mN/m. Los SFA del tipo RFRH son insolubles en agua, pero también algo anfífilicos, con lipofilia creciente que se correlaciona con un tamaño creciente del segmento no fluorado. De nuevo, para llevar a la práctica la invención actual, se debe seleccionar un SFA que tenga una densidad de al menos 1,2 g/cm³.

25 Los SFA líquidos del tipo RFRH se están usando comercialmente para desdoblarse y reaplicar una retina, para tamponar a largo plazo como sustituto del humor vítreo (H. Meinert et al., *European Journal of Ophthalmology*, Vol. 10(3), p. 189-197, 2000), y como soluciones de eliminación por lavado para aceite residual de silicio después de la cirugía vítreo-retinal. Experimentalmente, también se han usado como sustitutos de sangre (H. Meinert et al., *Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology*, Vol. 21(5), p. 583-95, 1993). Estas aplicaciones han establecido a los SFA como compuestos fisiológicamente bien tolerados. Por otra parte, los SFA no se han usado como excipientes en productos farmacéuticos aprobados hasta hoy.

30 La fase dispersada de la emulsión puede comprender otros constituyentes, tales como uno o más diluyentes orgánicos (por ejemplo, aceites de triglicéridos), estabilizadores osmóticos, agentes colorantes, antioxidantes (por ejemplo, α -tocoferol) u otro compuesto potencialmente útil a la vista del uso pretendido del producto o el ingrediente activo incorporado, si hay alguno. Por otra parte, la fase dispersada no comprende, preferentemente, ningún compuesto perfluorado tal como bromuro de perfluorooctilo o perfluorodecalina.

35 La composición comprende además un tensoactivo. Aunque los alcanos semifluorados exhiben algún grado de anfifilia, la composición de la invención requiere la presencia de un tensoactivo que no es un alcano semifluorado. El tensoactivo se selecciona e incorpora en una cantidad capaz de estabilizar físicamente la emulsión. Se cree que el tensoactivo está presente en la interfase de las gotitas dispersadas de líquido y la fase continua y, opcionalmente, en la fase continua en sí misma.

40 Preferentemente, el tensoactivo es fisiológicamente aceptable a la vista del propósito pretendido y la ruta de administración. En una de las realizaciones preferidas, se incorpora al menos un tensoactivo que exhibe un valor de HLB de 8 o mayor. En una realización más, un tensoactivo incorporado exhibe un valor de HLB de aproximadamente 12 o mayor o aproximadamente 14 o mayor. Como se usa en la presente memoria, el valor de HLB se refiere al equilibrio hidrofílico-lipofílico comúnmente usado para describir el grado en el cual una molécula anfifílica tal como un tensoactivo es hidrofílica o lipofílica. El valor de HLB puede ser calculado sobre la base del tamaño relativo de las diferentes regiones de la molécula, como se propone originalmente por W. Griffin (*Classification of Surface-Active Agents by "HLB"*; *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 1, 311, 1949).

45 El tensoactivo puede ser iónico o no iónico. En una realización particular, la composición comprende un tensoactivo iónico seleccionado preferentemente de la clase de fosfolípidos. Los fosfolípidos son tensoactivos compuestos por un grupo fosfato (que imparte una carga negativa) que está unido, por una parte, a un residuo básico pequeño (que imparte usualmente una carga positiva) tal como colina o etanolamina y, por otra parte, a glicerol o esfingosina. El residuo de glicerol se esterifica con dos residuos de ácido graso que representan la parte lipofílica de la mayor parte de las moléculas de fosfolípido.

55 Entre los fosfolípidos preferidos están las lecitinas nativas, hidratadas y/o purificadas, tal como las lecitinas derivadas de huevo o soja, que comprenden típicamente altas cantidades de fosfatidilcolinas. También se prefieren las fosfatidilcolinas nativas, purificadas, sintéticas o semisintéticas, bien que tienen residuos de ácidos grasos mixtos como se encuentran en sus fuentes nativas o generadas por hidratación; o composiciones específicas de ácido

graso como en el caso de, por ejemplo, dimiristoil fosfatidilcolina, dipalmitoil fosfatidilcolina y diestearoil fosfatidilcolina. Además, se puede usar el fosfolípido extraído de órganos de animales tales como los pulmones, por ejemplo, los fosfolípidos pulmonares de cerdos, como los comprendidos en el producto Curosurf®. Los tensoactivos particularmente preferidos son lecitinas purificadas y opcionalmente hidratadas extraídas de huevos o soja.

5 En una modalidad preferida alternativa, el tensoactivo se selecciona de la clase de tensoactivos no iónicos fisiológicamente aceptables. Los ejemplos de tales tensoactivos incluyen en particular:

10 - glicéridos pegilados tales como macrogol-15-hidroxiestearato (por ejemplo, Solutol® HS 15), macrogol glicerol ricinoleato-35 (por ejemplo, Cremophor® EL), macrogol glicerol hidroxiestearato-40 (por ejemplo, Cremophor® RH 40), monolaurato de macrogol-1000-glicerol, monoestearato de macrogol-1000-glicerol y monooleato de macrogol-1000-glicerol;

- ácidos grasos pegilados tales como estearato de macrogol 400, estearato de polioxil 40 y estearato de polioxil 60;

- alcoholes grasos pegilados tales como macrogol lauriléter, polioxil 20 cetoesteariléter y polioxil 10 oleiléter;

- ésteres de sorbitán de ácido graso pegilado tales como polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 y polisorbato 80 (por ejemplo, Tween® 20/40/60/80); y

15 - copolímeros tribloque de polioxietileno y polioxipropileno, tales como poloxámero 124, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338 y poloxámero 407. A partir de lo anterior, los polisorbatos son particularmente preferidos.

20 También es posible incorporar más de un tensoactivo en la composición de la invención. Por ejemplo, la combinación de un tensoactivo iónico tal como una lecitina y un tensoactivo no iónico tal como un polisorbato o poloxámero puede ser útil para estabilizar la emulsión en el caso en el que la fase continua comprenda cantidades sustanciales de sales u otros electrolitos.

25 En una realización más, se selecciona un tensoactivo no iónico como un único tensoactivo en una composición que comprende cloruro de sodio u otra sal en la fase continua de la emulsión. En otra realización, se selecciona un tensoactivo iónico tal como una lecitina o fosfatidilcolina como el único tensoactivo y la fase continua de la emulsión carece sustancialmente de sales tal como cloruro de sodio. Si se requiere un agente osmótico en este caso, tal agente se selecciona preferentemente de agentes osmóticos no iónicos, fisiológicamente aceptables tales como azúcares (por ejemplo, glucosa) o alcoholes de azúcar (tal como manitol o sorbitol).

30 Se ha descubierto por los inventores que, sobre la base de la directriz proporcionada anteriormente con respecto a la selección de componentes de la fase dispersada, la fase continua y el tensoactivo, pueden prepararse sistemas de emulsión mediante sistemas comunes de emulsificación que son físicamente estables. En este contexto, físicamente estable significa estable frente a cambios mayores en la distribución del tamaño de las gotitas de la emulsión y, en particular, frente a la coalescencia. Preferentemente, la estabilidad física incluye resistencia al crecimiento sustancial de tamaño de partícula aún bajo calentamiento, por ejemplo, a temperaturas a las cuales la emulsión es pasteurizada o incluso esterilizada. En contra de las enseñanzas de la técnica anterior, los inventores han encontrado así que las emulsiones de aceite/agua que comprenden alcanos semifluorados se pueden esterilizar por calor incluso en la presencia de sales. Como se usa en la presente memoria, el crecimiento sustancial de tamaño de partícula se entiende como un crecimiento del tamaño promedio de la gotita de la emulsión desde un valor de partida hasta más de aproximadamente el 150% de ese valor.

40 El tamaño promedio de la gotita de la composición de la invención se entiende como el tamaño z promedio de la gotita según medición mediante difracción por láser o dispersión dinámica de la luz. Es menor de aproximadamente 1 µm, pero dependiendo de la aplicación específica del producto, también se puede seleccionar para ser menor de aproximadamente 500 nm, como se prefiere en el caso en el que la composición se pretenda para inyección intravenosa o infusión. De acuerdo con realizaciones adicionales, el tamaño promedio de la gotita es de hasta aproximadamente 400 nm, o hasta aproximadamente 300 nm, o de aproximadamente 150 nm hasta aproximadamente 400 nm, respectivamente.

45 Las emulsiones basadas en alcanos semifluorados que exhiben tales tamaños promedio de las gotitas pueden prepararse mediante técnicas generalmente conocidas con o sin adaptación. Por ejemplo, los componentes de la emulsión pueden combinarse y emulsionarse por homogenización de alta cizalla, homogenización a alta presión, homogenización ultrasónica, mezclador estático y similares. Es recomendable preparar en primer lugar, por separado, las soluciones hidrofílicas y lipofílicas que constituirán las fases dispersada y continua de la emulsión de aceite/agua, respectivamente. El/los tensoactivo(s) y, opcionalmente, cualesquiera aditivos hidrofílicos adicionales pueden disolverse en un vehículo adecuado para la fase continua, tal como agua o tampón acuoso. Similarmente, los componentes para la fase dispersada, es decir el/los alcano(s) semifluorado(s) seleccionado(s), junto con cualquier compuesto opcional adicional tal como una sustancia farmacéutica lipofílica o hidrofóbica, pueden proporcionarse como una solución. Subsiguientemente, las dos soluciones pueden ser mezcladas y homogenizadas hasta que se obtiene la distribución deseada del tamaño de gotitas. Opcionalmente, la mezcla se enfría durante la homogenización.

La emulsión puede utilizarse para llenar viales o cualesquiera otros recipientes adecuados. Si se requiere una emulsión estéril, la emulsión puede ser preparada a partir de constituyentes estériles mediante procesamiento aséptico. Alternativamente, la emulsión puede ser esterilizada mediante filtración a través de un filtro apropiado, que tiene, por ejemplo, un tamaño de poro de aproximadamente 0,2 μm . En una de las realizaciones preferidas, la emulsión se esteriliza por calor, por ejemplo, aplicando un proceso de pasteurización, y más preferiblemente mediante autoclave a, por ejemplo, 121°C. Una de las ventajas particulares de la presente invención es que proporciona emulsiones que son físicamente estables no solamente a temperatura ambiente, sino también a temperaturas elevadas tales como durante el proceso de autoclave. De hecho, de acuerdo con una de las realizaciones preferidas, la composición de la invención es estéril o esterilizable por calor.

Aunque la esterilidad es un requisito importante en el contexto de ciertas aplicaciones del producto, en particular para productos para administración parenteral u oftálmica, también puede ser de gran importancia asegurar que el producto no pierda su pureza microbiana durante el uso. Por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EEUU (FDA) y el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) requieren que cualquier crecimiento microbiano en el periodo de tiempo de 24 horas posteriores a la apertura de un recipiente estéril para uso parenteral inmediato del contenido sea menor de 10 veces. Inesperadamente, se ha encontrado por los inventores que las emulsiones como las proporcionadas por la invención no soportan el crecimiento microbiano como lo hacen, por ejemplo, las emulsiones convencionales que comprenden aceites de triglicéridos. La resistencia al crecimiento microbiano es pronunciada incluso en casos en los cuales se usa una lecitina (que también tiende a soportar el crecimiento microbiano) como emulsionante. En consecuencia, en una de las realizaciones preferidas, la composición de la invención carece sustancialmente de cualesquiera conservantes. En otra realización, la composición comprende una pequeña cantidad de conservante, pero a un nivel que no evitaría el crecimiento microbiano en la ausencia de un alcano semifluorado.

El contenido de fase dispersada en la composición dependerá del uso pretendido del producto. Por ejemplo, puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente el 80% en peso. La excelente tolerabilidad fisiológica de los alcanos semifluorados y la elevada estabilidad física alcanzada por las emulsiones de la invención permiten la preparación y uso de las composiciones con cantidades sorprendentemente altas de fase dispersada, en particular el 50% en peso y más, o incluso mayores del 60% en peso, tal como de aproximadamente el 60% en peso a aproximadamente el 80% en peso. Tales emulsiones altamente concentradas son adecuadas particularmente para ser usadas como preconcentrados que pueden diluirse con líquidos acuosos específicos antes de usarse. Además, son útiles para acomodar altas cantidades de sustancias farmacéuticas insolubles en agua u otros agentes activos hidrofóbicos. Tales emulsiones también se pueden usar para la administración tópica (por ejemplo, dérmica).

La presente invención es particularmente útil como una medicina humana o veterinaria. La fase dispersada de la emulsión basada en un alcano semifluorado es un vehículo altamente adecuado para ingredientes farmacéuticos activos poco solubles en agua o hidrofóbicos o lipofílicos. En una de las realizaciones preferidas, la composición comprende al menos uno de tales ingredientes activos en forma disuelta dentro de la fase dispersada.

Como se usa en la presente memoria, un ingrediente farmacéutico activo es un compuesto o mezcla de compuestos útiles en el diagnóstico, prevención, gestión y/o terapia de una enfermedad o afección humana o animal. También puede referirse como ingrediente activo, agente activo, compuesto activo, sustancia farmacéutica y similares.

De nuevo, el ingrediente activo incorporado en la composición es preferentemente poco soluble en agua. En particular, su solubilidad en agua es preferentemente no mayor de aproximadamente 1 mg/mL. En otras realizaciones preferidas, la solubilidad en agua no es mayor de aproximadamente 0,1 mg/mL, o no mayor de aproximadamente 10 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. La invención es particularmente útil para administrar tales ingredientes activos porque permite la administración de una dosis efectiva en volúmenes relativamente pequeños, lo cual se debe parcialmente a la capacidad de solubilización sorprendentemente alta de alcanos semifluorados para muchas sustancias farmacéuticas poco solubles en agua, pero también un efecto benéfico de la alta estabilidad física de las emulsiones lo que permite la formulación de composiciones que comprenden grandes cantidades de fase dispersada.

En una realización específica, la composición comprende un ingrediente activo poco soluble en agua seleccionado de la clase de agentes anestésicos en general, que incluye compuestos candidatos tales como propofol y etomidato. Particularmente preferido es el propofol, conocido también como 2,6-diisopropilfenol, cuyas propiedades y usos ya se han descrito anteriormente.

Los inventores han descubierto de manera sorprendente que los alcanos semifluorados tienen una capacidad notable para disolver propofol. De hecho, el propofol es completamente miscible con ciertos alcanos semifluorados altamente preferidos, tales como F4H5, F4H6 y F6H8, en un amplio rango de temperatura, en otros exhibe una solubilidad muy alta. Aunque previamente se sugirió que los alcanos semifluorados podrían ser solventes útiles para ciertos compuestos lipofílicos, este nivel extraordinario de capacidad de solubilización no podría haber sido predicho para el propofol. En virtud de la alta solubilidad de propofol en alcanos semifluorados, ahora es posible proporcionar formulaciones de propofol inyectables que tienen un alto contenido (o concentración de propofol), y así se requiere solamente un volumen bajo de administración. Esto también provoca una tolerabilidad mejorada, puesto que un volumen menor de administración significa inherentemente una menor ingestión de excipientes (tal como

emulsionantes). Además, estas composiciones carecen de aceites de triglicéridos y, por lo tanto, no exhiben las desventajas asociadas con triglicéridos, incluyendo el riesgo de hiperlipidemia y pancreatitis.

Los alcanos semifluorados preferidos para formular las emulsiones de propofol de acuerdo con la invención incluyen en particular los compuestos F4H5, F4H6, F6H4, F6H6 y F6H8. Actualmente los más preferidos son F4H5, F4H6 y F6H8. Opcionalmente, la composición puede comprender más de un SFA. Puede ser útil combinar SFA, por ejemplo, con el fin de lograr una propiedad diana particular tal como una cierta densidad o viscosidad. Si se usa una mezcla de SFA, se prefiere además que la mezcla comprenda al menos uno de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8 y, en particular, uno de F4H5, F4H6 y F6H8. En otra realización, la mezcla comprende al menos dos miembros seleccionados de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6 y F6H8 y, en particular, al menos dos miembros seleccionados de F4H5, F4H6 y F6H8.

Con el fin de permitir la dosificación y la administración seguras y convenientes, la composición de la invención debe tener un contenido (es decir, concentración de propofol) en el rango de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 50% en peso. En realizaciones adicionales, el contenido es de aproximadamente el 1% en peso o mayor, tal como al menos aproximadamente el 2% en peso, el 5% en peso, el 10% en peso o el 20% en peso. La concentración de propofol en la fase dispersada puede variar del 1% en peso hasta el 99% en peso. En realizaciones específicas, la fase dispersada contiene aproximadamente el 10-50% en peso de propofol disuelto en alcano(s) semifluorado(s), tal como aproximadamente el 10% en peso, el 20% en peso, el 30% en peso, el 40% en peso o el 50% en peso, respectivamente.

El emulsionante es preferentemente un compuesto con seguridad probada para uso parenteral. En ciertas realizaciones, el emulsionante se selecciona como se ha descrito anteriormente en el contexto de emulsiones basadas en alcanos semifluorados de acuerdo con la invención en general. En otras realizaciones específicas, el emulsionante se selecciona de lecitinas, fosfatidilcolinas, polisorbatos y poloxámeros. La cantidad de tensoactivo se selecciona teniendo en cuenta la cantidad de la fase dispersada en la emulsión. Puede variar, por ejemplo, de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 100% en peso con relación al peso de la fase dispersada. En realizaciones adicionales, el tensoactivo está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 50% en peso con relación a la fase dispersada o de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 20% en peso o de aproximadamente el 4% en peso hasta aproximadamente el 10% en peso, respectivamente. En el caso en el que se use más de un tensoactivo, los porcentajes se refieren a la cantidad total de tensoactivo.

Las emulsiones de propofol pueden contener excipientes adicionales, en particular en la fase continua que está preferentemente basado en agua. Por ejemplo, se prefiere que se incorpore un excipiente o mezcla de excipientes con el fin de asegurar que la presión osmótica de la composición esté en los rangos fisiológicamente aceptables, tal como en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mOsmoles/kg, o más, preferentemente en el rango de aproximadamente 250 a aproximadamente 400 mOsmoles/kg, o de aproximadamente 280 a aproximadamente 350 mOsmoles/kg, respectivamente. La osmolalidad puede ajustarse con excipientes usados comúnmente que son fisiológicamente aceptables, tales como cloruro de sodio, azúcares como glucosa, alcoholes de azúcar como manitol o sorbitol y similares. En el caso en el que se use cloruro de sodio u otras sales para este propósito, el tensoactivo o, si se usa más de un tensoactivo, al menos uno de los tensoactivos debe seleccionarse de la clase de tensoactivos no iónicos.

En una realización preferida adicional, se incorporan uno o más excipientes para mantener el pH de la composición de propofol en un rango fisiológicamente aceptable. En particular, el pH de la composición puede ajustarse a pH 4 a pH 9, o más preferiblemente en el rango de pH 5 a pH 8, tal como de pH 6 a pH 7,5. Para ajustar y, opcionalmente, tamponar el valor del pH, se pueden usar ácidos, bases, sales fisiológicamente aceptables y combinaciones de estos. Los excipientes adecuados para bajar el valor de pH o como componentes ácidos de un sistema de tampón son ácidos minerales fuertes, en particular, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico. Además, se pueden usar ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos de fuerza media, así como también sales ácidas, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, metionina, hidrógeno fosfatos ácidos con sodio o potasio, ácido láctico, ácido glucurónico, etc. Sin embargo, el ácido sulfúrico y el ácido clorhídrico son los más preferidos. Adecuadas para elevar el valor de pH o como componente básico para un sistema de tampón son, en particular, bases minerales tales como hidróxido de sodio u otro álcali e hidróxidos alcalinotérreos y óxidos tales como, en particular, hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio, hidróxido de amonio y sales básicas de amonio tal como acetato de amonio, así como también aminoácidos básicos tal como lisina, carbonatos tales como carbonato de sodio o magnesio, hidrógeno carbonato de sodio, citratos tal como citrato de sodio, etc. Además, se pueden usar soluciones acuosas isotónicas tamponadas fácilmente disponibles como una base para la preparación de la fase continua.

Las emulsiones de propofol de acuerdo con la invención se pueden usar de la misma manera y para los mismos propósitos que las composiciones convencionales de propofol, es decir para la inducción y mantenimiento de la anestesia general o para sedación. Las composiciones se proporcionan preferentemente en forma estéril y se inyectan o infunden intravenosamente.

En una realización más, la composición de la invención se proporciona como una emulsión que tiene un alto

5 contenido de fase dispersada, tal como aproximadamente el 40% en peso o más o aproximadamente el 50% en peso o más o, preferentemente, al menos aproximadamente el 60% en peso o de aproximadamente el 60% en peso a menos de aproximadamente el 80% en peso, respectivamente, y adaptada para uso como un preconcentrado para ser diluido con una solución acuosa para la conservación de órganos tal como solución de HTK (histidina-triptófano-cetoglutarato) o solución UW (University of Wisconsin). Los alcanos semifluorados exhiben una alta capacidad para disolver y transportar oxígeno, lo que hace que estos compuestos sean altamente atractivos para la conservación de órganos o tejidos. Aunque los alcanos semifluorados per se no son miscibles con soluciones acuosas convencionales para la conservación de órganos, las emulsiones proporcionadas por la invención son físicamente muy estables y compatibles con tales soluciones. Pueden diluirse fácilmente y convenientemente con éstas antes de su uso de manera que se combinan los efectos beneficiosos de los alcanos semifluorados con aquéllos de las soluciones convencionales para conservación de órganos. Por supuesto, también es posible incorporar un ingrediente farmacéutico activo en una emulsión concentrada destinada para la conservación de órganos o tejidos.

10 Tal composición es preferentemente estéril y está adaptada para administración parenteral. Pueden ser administradas, en particular después de dilución, sistémicamente o localmente a un donante de trasplante para pretratamiento y prevención de daño isquémico o usarse in vitro para lavar y preservar aloinjertos con el fin de minimizar el daño por la conservación en frío.

15 También se contemplan otros ingredientes activos y aplicaciones de producto. Por ejemplo, la composición puede comprender un ingrediente activo poco soluble en agua útil para la prevención o terapia de una enfermedad o afección de la piel o una mucosa, y estar adaptada para administración tópica, por ejemplo, dérmica o mucosal (incluyendo bucal y sublingual). Incluso sin la incorporación de ningún ingrediente farmacéutico activo particular, la composición se puede usar para propósitos cosméticos ya que se encontró que exhibe una excelente tolerabilidad con respecto a la piel y un buen comportamiento de extensión.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no se pretende que limiten el alcance de la misma.

25 Ejemplos

Ejemplo 1

30 Se disolvieron 10 g de propofol en 10 g de F6H8. Esta mezcla se añadió a una solución de 800 mg de S75 (lecitina de soja, Lipoide AG) en 979,2 g de solución acuosa de dextrosa (5% en peso) en agua y se agitó durante 1 h a 2.000 rpm. La emulsión se preparó entonces mediante un proceso de homogenización a alta presión usando un aparato Avestin C3 a una presión de 1.100 bar en proceso continuo durante 1 hora. El valor del pH se ajustó a pH 7,3-7,5 añadiendo solución de hidróxido de sodio. La emulsión final se utilizó para llenar viales, se cerraron y se sellaron después de inertización con nitrógeno. Subsiguientemente, los viales se esterizaron a 121°C durante 10 minutos.

35 El tamaño promedio de las gotitas fue de 212 nm. De manera sorprendente, durante los primeros 6 meses de almacenamiento a 23°C, el tamaño medio de las gotitas no mostró un aumento significativo. A partir de este lote, se probaron 20 viales de acuerdo con Ph. Eur. 6 y se encontró que eran estériles.

Ejemplo 2

40 Se disolvieron 0,1 g de propofol en 0,1 g de F6H8. Esta mezcla se añadió a una solución de 16 mg de S75 en 9,784 g de solución de dextrosa (5% en peso) en agua y se agitó durante 1 h a 2.000 rpm. La emulsión se formó sometiendo la preemulsión a ultrasonidos durante 240 s (1 s de pulso, 1 s de interrupción) a 100% de amplitud (sonicador Hilcher, punta de 0,635 centímetros) bajo enfriamiento con hielo. El valor del pH se ajustó a pH 7,3-7,5 añadiendo solución de hidróxido de sodio. La emulsión final se utilizó para llenar viales, se cerraron y se sellaron después de inertización con nitrógeno. Subsiguientemente, los frascos se esterizaron a 121°C durante 10 minutos.

Ejemplo 3

45 Esencialmente de la misma manera que en el ejemplo 2, se preparó una emulsión esterilizada a partir de 0,1 g de propofol, 0,5 g de F6H8 y una solución de 80 mg de S75 en 9,72 g de solución de dextrosa (5% en peso).

Ejemplo 4

50 Esencialmente de la misma manera que en el ejemplo 2, se preparó una emulsión esterilizada a partir de 0,2 g de propofol, 0,2 g de F6H8 y una solución de 32 mg de S75 en 9,568 g de solución de dextrosa (5% en peso) que contenía HEPES (10 mmoles/L).

Ejemplo 5

Esencialmente de la misma manera que en el ejemplo 2, se preparó una emulsión esterilizada a partir de 1 g de propofol, 1 g de F6H8 y una solución de 160 mg de S75 en 7,84 g de solución de dextrosa (5% en peso).

Ejemplo 6

Esencialmente de la misma manera que en el ejemplo 2, se preparó una emulsión esterilizada a partir de 0,1 g de propofol, 0,3 g de F6H8 y una solución de 16 mg de S75 en 9,784 g de solución de dextrosa (5% en peso).

Ejemplo 7

- 5 Esencialmente de la misma manera que en el ejemplo 2, se preparó una emulsión esterilizada a partir de 0,1 g de propofol, 0,8 g de F6H8, 0,2 g de aceite de oliva (Sigma Aldrich) y una solución de 8 mg de S75 en 9,792 g de solución de dextrosa (5% en peso).

Ejemplo 8

- 10 Esencialmente de la misma manera que en el ejemplo 2, se preparó una emulsión esterilizada a partir de 0,1 g de propofol, 0,1 g de F6H8 y una solución de 8 mg de S75 y 8 mg de oleato de sodio en 9,784 g de solución de dextrosa (5% en peso).

Ejemplo 9

- 15 Esencialmente de la misma manera que en el ejemplo 2, se preparó una emulsión esterilizada a partir de 0,2 g de propofol, 0,2 g de F6H8 y una solución de 32 mg de S75 y 8 mg de oleato de sodio en 9,568 g de solución de dextrosa (5% en peso).

Ejemplo 10

Esencialmente de la misma manera que en el ejemplo 2, se preparó una emulsión esterilizada a partir de 0,1 g de propofol, 0,067 g de F6H8, 0,033 g de F4H5 y una solución de 16 mg de EPCS (Lipoide AG) en 9,784 g de solución de dextrosa (5% en peso).

- 20 Ejemplo 11

Esencialmente de la misma manera que en el ejemplo 1, con la excepción de que se usaron, adicionalmente, 3 mg del colorante Patent Blue V, se preparó una emulsión azul esterilizada.

Ejemplo 12

- 25 Esencialmente de la misma manera que en el ejemplo 2, se preparó una emulsión esterilizada a partir de 0,1 g de propofol, 0,01 g de α -tocoferol, 0,1 g de F6H8 y una solución de 8 mg de S75 en 9,792 g de solución de dextrosa (5% en peso).

Ejemplo 13

- 30 Se llevó a cabo una prueba de efectividad como conservante antimicrobiano de manera análoga a la de USP 32 <51>. Los viales de muestra preparados de acuerdo con los Ejemplos 1, 3 y 4 fueron inoculados con *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger* y fueron incubados a aproximadamente 22,5°C. Se probaron muestras obtenidas comercialmente de Disoprivan® como comparadores. Los resultados se dan en las Tablas 1 a 4.

- 35 Sorprendentemente, no se observó aumento, sino una disminución sustancial en la concentración de unidades formadoras de colonias (cfu) durante 24 y 48 horas en el caso de emulsiones que comprenden alcanos semifluorados. Obviamente, las emulsiones de acuerdo con la invención no soportan el crecimiento microbiano, sino más bien lo inhiben de la misma manera que si se hubiera añadido una cantidad efectiva de un conservante antimicrobiano. En contraste, las muestras de Disoprivan® mostraron un aumento marcado en cfu/mL para *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*.

Tabla 1

Emulsión del ejemplo 1	cfu/mL			Cambio en pasos log	
	0 h	24h	48h	24 h	48 h
E. coli (ATCC 8739)	880	<100	<100	≤-0.9	≤-0.9
P. aeruginosa (ATCC 9027)	910	<100	<100	≤-0.9	≤-0.9
S. aureus (ATCC 6538)	940	<100	<100	≤-0.9	≤-0.9
C. albicans (ATCC 10231)	950	<100	<100	≤-0.9	≤-0.9
A. niger (ATCC 16404)	760	100	100	-0.9	-0.9

40

Tabla 2

Disoprivan®	cfu/mL			Cambio en pasos log	
	0 h	24h	48h	24 h	48 h
E. coli (ATCC 8739)	880	1 000 000	> 1 000 000	+3.0	≥3.0
P. aeruginosa (ATCC 9027)	910	<100	200	≤-0.9	-0.75
S. aureus (ATCC 6538)	940	85 000	> 1 000 000	+2	≥3.0
C. albicans (ATCC 10231)	950	14 000	210 000	+1.2	+2.4
A. niger (ATCC 16404)	760	2 000	700	+0.4	±0.0

Tabla 3

Emulsión del ejemplo 3	cfu/mL			Cambio en pasos log	
	0 h	24h	48h	24 h	48 h
E. coli (ATCC 8739)	3 000	<100	<100	≤-1,4	≤-1.4
P. aeruginosa (ATCC 9027)	2 700	<100	<100	≤-1,4	≤-1.4
S. aureus (ATCC 6538)	2 500	<100	<100	≤-1,3	≤-1.3
C. albicans (ATCC 10231)	2 500	<100	<100	≤-1,3	≤-1.3
A. niger (ATCC 16404)	2 500	2 600	1 950	±0,0	-0.1

5

Tabla 4

Emulsión del ejemplo 4	cfu/mL			Cambio en pasos log	
	0 h	24h	48h	24 h	48 h
E. coli (ATCC 8739)	1 400	<100	<100	≤-1.1	≤-1.1
P. aeruginosa (ATCC 9027)	1 400	<100	<100	≤-1.1	≤-1.1
S. aureus (ATCC 6538)	1 300	<100	<100	≤-1.1	≤-1.1
C. albicans (ATCC 10231)	1 400	<100	<100	≤-1.1	≤-1.1
A. niger (ATCC 16404)	1 600	<100	<100	≤-1.2	≤-1.2

Para determinar si la inhibición observada del crecimiento microbiano en las emulsiones de la invención es un efecto de los alcanos semifluorados o del propofol, la prueba se repitió con una emulsión placebo que no contenía propofol, sino solamente F6H8 en una concentración mayor (40% en peso) y S75 en solución de dextrosa. También se probaron soluciones puras de F6H8 y F4H5. Los resultados se dan en las tablas 5 a 7 e indican que esta emulsión sin propofol también es capaz de reducir la concentración de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. En el caso de *Aspergillus niger*, se obtuvo una disminución inicial en la concentración de cfu, pero después de 48 horas regresó al nivel de partida. Solamente las concentraciones de *Candida albicans* aumentaron sustancialmente, probablemente debido a la presencia de lecitina.

15

Tabla 5

Emulsión de placebo F6H8	cfu/mL			Cambio en pasos log	
	0 h	24h	48h	24 h	48 h
E. coli (ATCC 8739)	1 400	600	300	-0.3	-0.6
P. aeruginosa (ATCC 9027)	1 400	<100	<100	≤-1.1	≤-1.1
S. aureus (ATCC 6538)	1 300	300	100	-0.6	-1.1
C. albicans (ATCC 10231)	1 400	2 100	< 1 000 000	+0.1	≥2.8
A. niger (ATCC 16404)	1 400	400	1 400	-0.5	±0.0

Tabla 6

F6H8 (puro)	cfu/mL				Cambio en pasos log		
Organismo	0 h	24h	48h	6d	24 h	48 h	6d
E. coli (ATCC 8739)	1 600	<100	<100	n.d.	≤-1.2	≤-1.2	n.d.
P. aeruginosa (ATCC 9027)	1 600	<100	<100	n.d.	≤-1.2	≤-1.2	n.d.
S. aureus (ATCC 6538)	2 900	<100	<100	n.d.	≤-1.4	≤-1.4	n.d.
C. albicans (ATCC 10231)	1 500	<100	<100	n.d.	≤-1.2	≤-1.1	n.d.
A. niger (ATCC 16404)	1 500	<100	<100	<100	≤-1.2	≤-1.2	≤-1.2

Tabla 7

F4H5 (puro)	cfu/mL				Cambio en pasos log		
Organismo	0 h	24h	48h	6d	24 h	48 h	6d
E. coli (ATCC 8739)	1 600	<100	<100	n.d.	≤-1.2	≤-1.2	n.d.
P. aeruginosa (ATCC 9027)	1 600	<100	<100	n.d.	≤-1.2	≤-1.2	n.d.
S. aureus (ATCC 6538)	2 900	<100	<100	n.d.	≤-1.4	≤-1.4	n.d.
C. albicans (ATCC 10231)	1 500	<100	<100	n.d.	≤-1.2	≤-1.1	n.d.
A. niger (ATCC 16404)	3 000	<100	<100	<100	≤-1.4	≤-1.2	≤-1.2

5 Ejemplo 14

- Se prepararon emulsiones esencialmente como en el ejemplo 2 y se probaron sus efectos hemolíticos en eritrocitos humanos en presencia y ausencia de suero humano. La fase continua de las emulsiones consistió en solución de glucosa acuosa (5% en peso). Los otros constituyentes de las emulsiones se dan en la tabla 8. En breve, se mezclaron partes alícuotas de una suspensión de eritrocitos humanos en solución salina tamponada con fosfato con partes alícuotas de las muestras de prueba y el comparador en placas de microtitulación y se diluyeron más por etapas para obtener una serie de dilución descendente hasta un factor de dilución de 256. Como control positivo, se preparó una serie de dilución análoga de la suspensión de eritrocitos con tampón en donde los eritrocitos se lisaron posteriormente completamente usando una solución de tensoactivo. Para cada dilución, se cuantificó el grado de hemólisis midiendo la densidad óptica de la hemoglobina mediante espectrofotometría.
- 10
- 15 Como resultado, se encontró que, en ausencia de suero, solamente la emulsión preparada a partir de propofol sin alcanos semifluorados (ST174) causó hemólisis significativa dependiente de la concentración. Todas las otras composiciones de emulsión no mostraron o solamente mostraron hemólisis insignificante, independientemente de la concentración (véase la figura 1).
- 20 En presencia de suero, la emulsión de propofol sin alcanos semifluorados (ST174) causó de nuevo una hemólisis significativa dependiente de la concentración, mientras que las dos emulsiones probadas que comprendían alcanos semifluorados (ST245, ST311) no mostraron hemólisis. El Disoprivan® también se probó esta vez y mostró algún grado moderado de hemólisis (véase la figura 2).

Tabla 8

Código de lote	Propofol	F6H8	S75 ¹	Tamaño promedio de gotita	
				t=0	t=84 d
ST174	1% en peso	-	8% en peso	138 nm	141 nm
ST129	1% en peso	1% en peso	8% en peso	135 nm	209 nm
ST246	1% en peso	2% en peso	8% en peso	165 nm	232 nm
ST163	1% en peso	3% en peso	8% en peso	188 nm	247 nm
ST309	1% en peso	4% en peso	8% en peso	164 nm	197 nm
ST311	-	5% en peso	8% en peso	182 nm	253 nm
ST245	1% en peso	5% en peso	8% en peso	167 nm	170 nm
ST307	1% en peso	6% en peso	8% en peso	167 nm	182 nm
ST310	1% en peso	9% en peso	8% en peso	182 nm	187 nm

¹ El porcentaje de S75 se refiere al peso de la fase dispersada; todos los otros porcentajes se refieren a la emulsión total.

5 Estos resultados demuestran que las emulsiones de propofol basadas en alcanos semifluorados como se proporcionan de acuerdo con la invención muestran una excelente compatibilidad con la sangre lo cual debería corresponderse con un perfil superior de tolerabilidad. Esto es a pesar del hecho de que el propofol en sí mismo muestra poca compatibilidad con eritrocitos y conduce a hemólisis significativa. Aparentemente, el contenido de alcanos semifluorados en las composiciones de la invención proporciona protección frente a la hemólisis.

10 Ejemplo 15

La efectividad de sedación de una emulsión de propofol con F6H8 que tiene un contenido del 1% en peso (código de lote ST245, véase la tabla 8) fue comparada con la de Disoprivan[®] en un modelo de sedación de rata. En breve, se observaron y registraron los siguientes parámetros junto con el tiempo de aparición después de inyección i.v. de una dosis que corresponde a 10 mg de propofol por kg de peso corporal de cada formulación: Pérdida de reflejo de enderezamiento (ta), pérdida de reacción al estímulo de pellizco en el dedo del pie (es decir dolor) (tb), comienzo de la fase de excitación (tex), recuperación del reflejo de enderezamiento (trr).

15 Como resultado, los mismos efectos ocurrieron en tiempos similares después de la inyección, y algunas diferencias menores entre Disoprivan[®] y la emulsión de prueba con respecto al comienzo de la fase de excitación y la recuperación del reflejo de enderezamiento fueron estadísticamente no significativas (véase la figura 3).

20 Ejemplo 16

25 Se comparó la farmacocinética después de la inyección intravenosa de una emulsión de propofol que comprendía F6H8 que tenía un contenido de propofol del 1% en peso (código de lote ST129, véase la tabla 8) en ratas Wistar con la de Disoprivan[®]. Como se muestra en la figura 4, los perfiles de concentración plasmática fueron más bien similares para ambas formulaciones, con algunas diferencias menores con respecto a las concentraciones plasmáticas máximas, lo que indica que la emulsión de prueba se podría usar de una manera similar al Disoprivan[®], sin requerir adaptaciones de la dosis.

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida en la forma de una emulsión de aceite/agua físicamente estable que comprende:

(a) una fase dispersada que comprende un alcano semifluorado de acuerdo con la fórmula



5 (b) una fase acuosa continua, y

(c) al menos un tensoactivo;

en donde:

RF es un segmento de hidrocarburo perfluorado lineal con 4 a 12 átomos de carbono,

10 RH es un grupo alquilo lineal con 4 a 8 átomos de carbono, y en donde el tamaño promedio de las gotitas de la fase dispersada está por debajo de aproximadamente 1 μm .

2. La composición de la reivindicación 1, en donde el alcano semifluorado se selecciona de F4H5, F4H6, F4H8, F6H6 y F6H8.

3. La composición de cualquier reivindicación precedente, caracterizada además porque es estéril y/o esterilizable por calor.

15 4. La composición de cualquier reivindicación precedente, que comprende un tensoactivo no iónico, caracterizada además porque la fase acuosa continua comprende una sal o un compuesto iónico.

5. La composición de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende un tensoactivo iónico, caracterizada además porque la fase acuosa continua comprende un agente osmótico no iónico fisiológicamente aceptable.

20 6. La composición de cualquier reivindicación precedente, en donde la fase acuosa continua comprende un compuesto seleccionado de tampones y aminoácidos.

7. La composición de cualquier reivindicación precedente, en donde la fase dispersada comprende un ingrediente farmacéutico activo.

8. La composición de cualquier reivindicación precedente, en donde la fase dispersada comprende uno o más de un diluyente orgánico, estabilizador osmótico, agente colorante o un antioxidante.

25 9. La composición de la reivindicación 7, en donde el ingrediente farmacéutico activo es propofol.

10. La composición de la reivindicación 9, en donde la concentración de propofol en la fase dispersada es al menos aproximadamente el 10% en peso.

11. La composición de la reivindicación 9 o 10 para uso en la inducción y/o mantenimiento de la anestesia o para sedación, en donde el uso comprende la administración parenteral de la composición a un paciente que lo necesita.

30 12. La composición de cualquier reivindicación precedente, en donde la fase dispersada representa al menos aproximadamente el 50% en peso de la emulsión.

13. La composición de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como una medicina.

14. La composición para uso como una medicina de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la medicina es una medicina administrada tópicamente.

35 15. El uso de una composición de las reivindicaciones 1 a 8 como un medio para la conservación y/o almacenamiento y/o transporte de un órgano para trasplante.

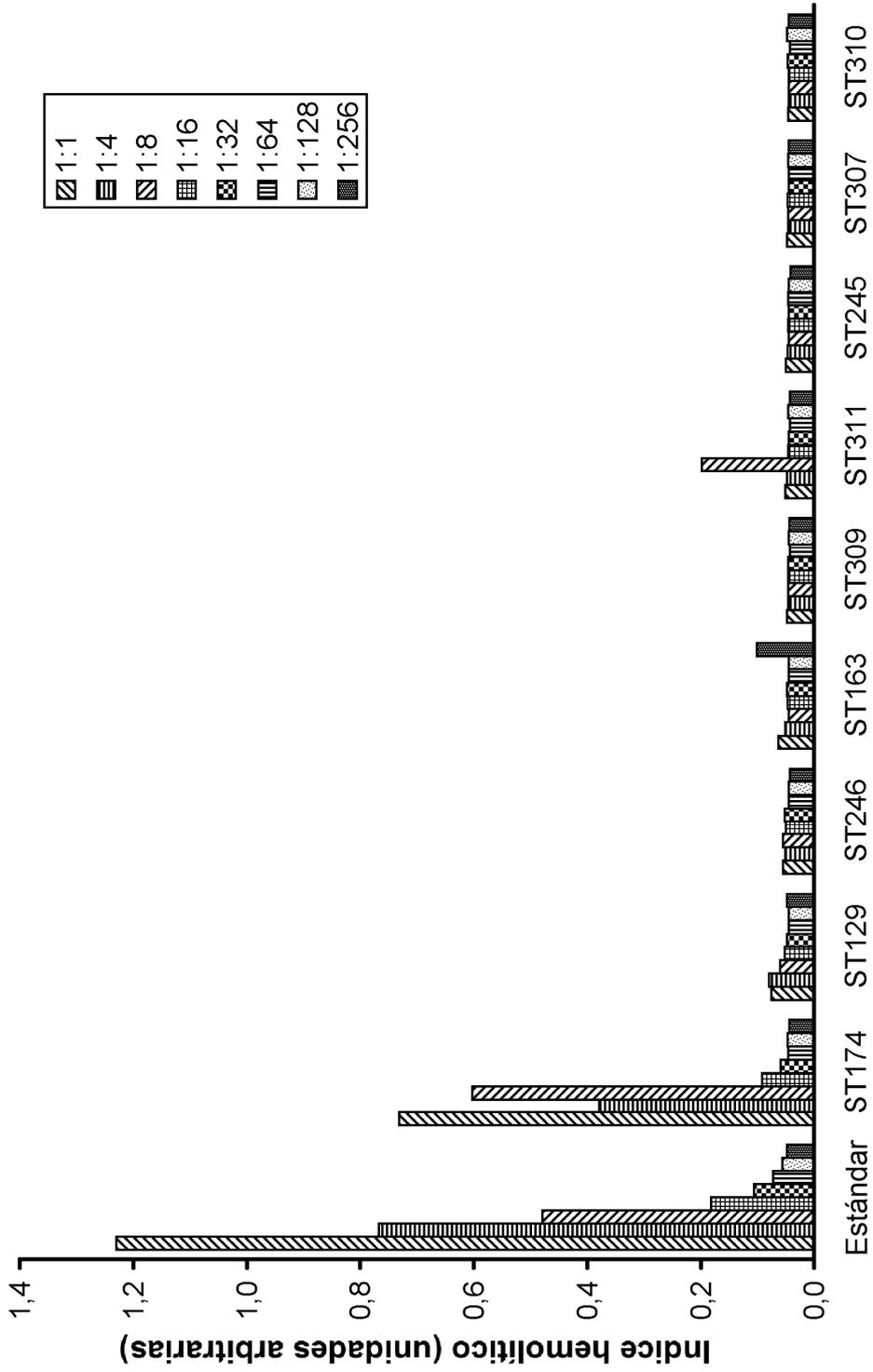


Fig. 1

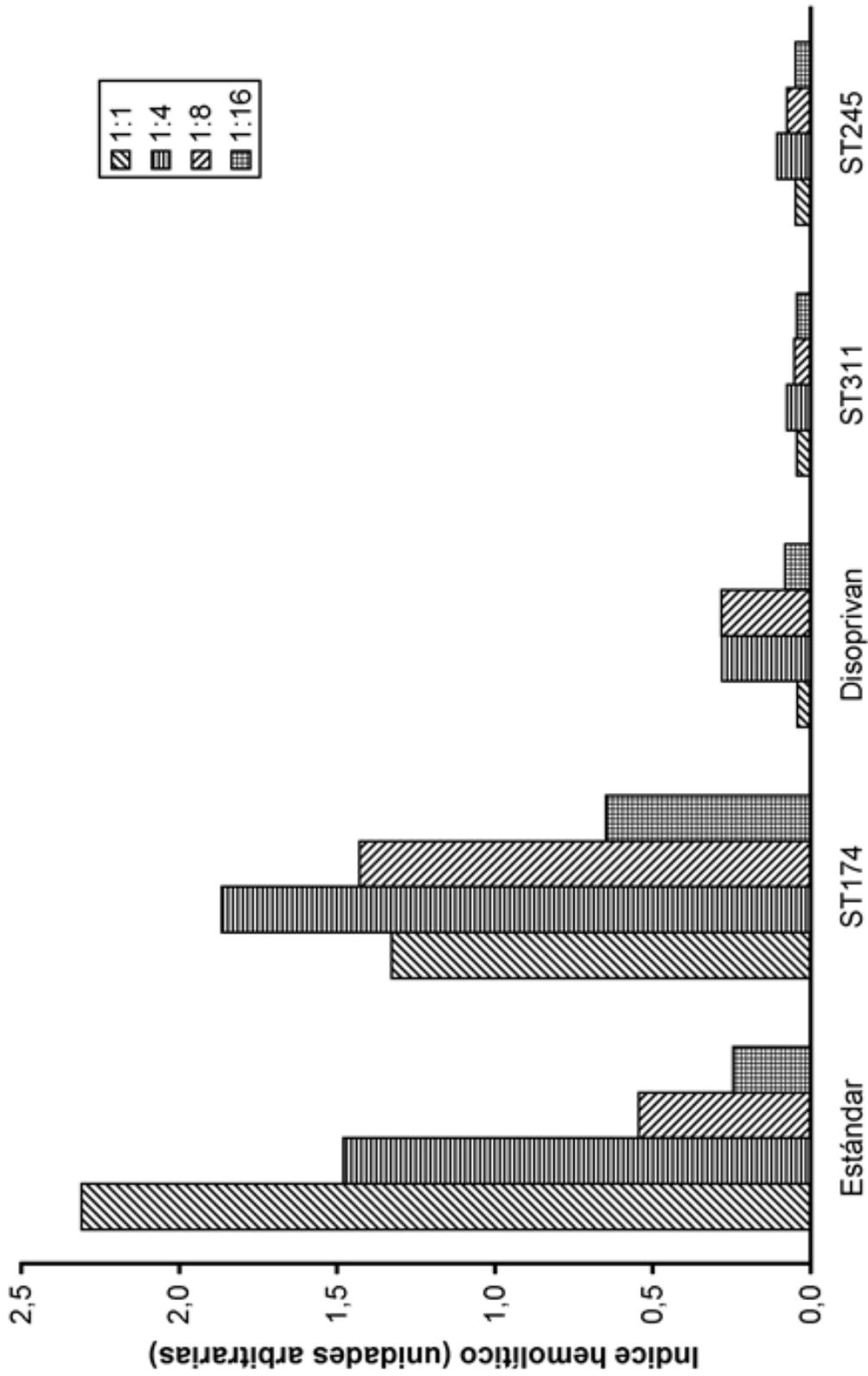


Fig. 2

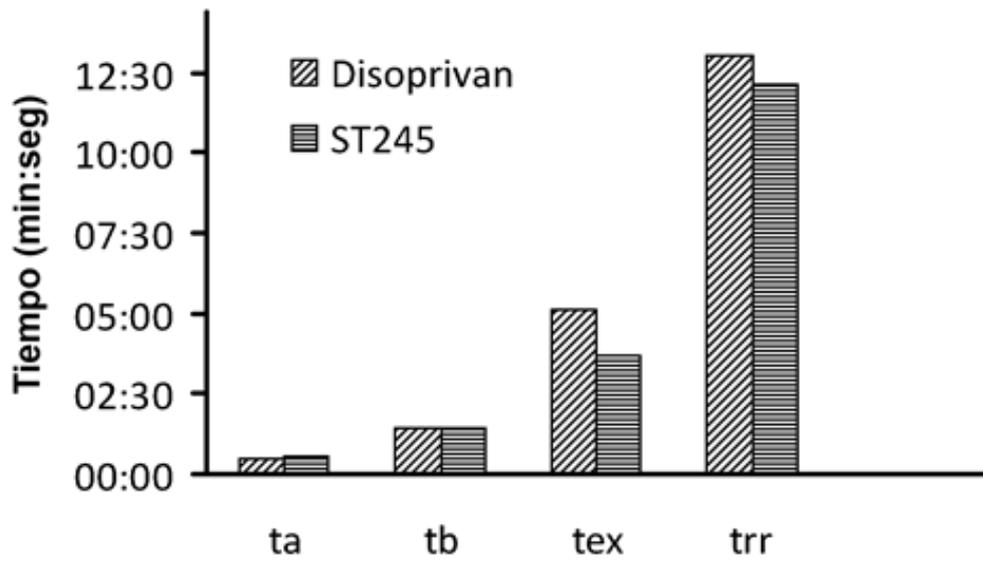


Fig. 3

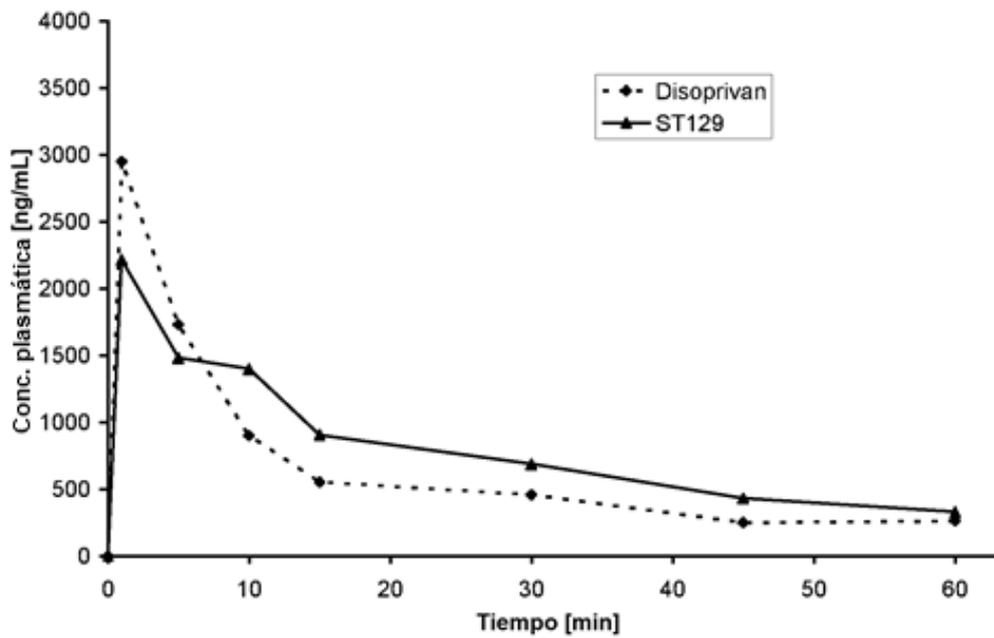


Fig. 4