

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 991**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 31/08	(2006.01)
A61K 31/05	(2006.01)
A61K 9/19	(2006.01)
A61K 9/107	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2005 PCT/CA2005/001790**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.06.2006 WO06056064**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2005 E 05815074 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 1817035**

54 Título: **Formulaciones sólidas de agentes líquidos biológicamente activos**

30 Prioridad:

29.11.2004 US 631755 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2020

73 Titular/es:

**PALADIN LABS INC. (50.0%)
6111 Royalmount Avenue, Suite 102
Montreal, QC H4P 2T4, CA y
ENDO VENTURES LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**RAVENELLE, FRANÇOIS;
GORI, SANDRA;
LESSARD, DAVID;
LUO, LAIBIN;
LE GARREC, DOROTHÉE y
SMITH, DAMON**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 764 991 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

Formulaciones sólidas de agentes líquidos biológicamente activos

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere en general a la preparación de un producto sólido en forma de una torta, un polvo o similar, al mezclar un solvente que comprende agua, una solución acuosa, al menos un solvente orgánico no acuoso, o combinaciones de los mismos, con al menos un agente estabilizante, y posteriormente añadir al menos un agente líquido biológicamente activo a la mezcla anterior; y tratar el total en condiciones para dar el producto sólido anterior que está sustancialmente libre de solvente, en donde la reconstitución del producto sólido en un medio acuoso produce una solución acuosa estable, esencialmente transparente que contiene nanodispersiones o micelas de los agentes estabilizante y biológicamente activo anteriormente mencionados. También se divulga un método de tratar un paciente en necesidad de dicho agente biológicamente activo por administración de dicha solución acuosa estable al mismo. El agente biológicamente activo es propofol.

Antecedentes técnicos

El propofol (conocido como 2,6-bis-(1-metiletil)fenol, también conocido como 2,6-diisopropilfenol) es actualmente el anestésico más popular en el mundo. Se usa para la inducción y el mantenimiento de anestesia o sedación tras la administración a seres humanos o animales. La inyección intravenosa a una dosis terapéutica de propofol produce hipnosis rápidamente y con excitación mínima, habitualmente en 40 segundos desde el inicio de una administración. El rápido inicio y la corta semivida (10-15 minutos) permiten un perfil clínicamente útil con recuperación rápida. Debido al coste creciente de la asistencia sanitaria, este tiempo de recuperación rápido es especialmente ventajoso para procedimientos ambulantes cada vez más comunes.

A temperatura ambiente, el propofol es un aceite que es inmiscible con agua (solubilidad acuosa de aproximadamente 0,154 mg/ml) y se suministra en una emulsión, a concentraciones del 1% al 2% (p/p) (el 2% se usa para sedación más larga). Las emulsiones de aceite en agua de propofol actualmente en el mercado son DIPRIVAN® (fabricado por AstraZeneca Pharmaceuticals, Inc.), BAXTER® IPP (fabricado por Gensia Sicor, Inc), y emulsión inyectable Propofol (fabricado por Bedford Laboratories).

Se debe tener un cuidado extremo durante la fabricación para distribuir completamente el propofol en la emulsión, ya que tamaños de grandes gotas de propofol en el torrente sanguíneo se han ligado a embolia en seres humanos. Estas emulsiones típicamente contienen: aceite de soja (100 mg/ml), glicerol (22,5 mg/ml) y lecitina de huevo (12 mg/ml). Las emulsiones se definen por un gran tamaño de partícula, en general de más de 200 nm, creando mediante ello una formulación opaca lechosa blanca. Esto produce que la inspección visual para partículas exógenas en la formulación por el anestésista sea más difícil. El alto contenido en lípidos de estas emulsiones se ha ligado a hiperlipidemia.

La presencia de la lecitina de huevo y aceite de soja en estas emulsiones también las hace muy susceptibles al crecimiento de microorganismos y reacciones alérgicas. Con el fin de suprimir el crecimiento bacteriano, los fabricantes han añadido el conservante EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) a 0,05 mg/ml a DIPRIVAN® y metabisulfito de sodio a 0,25 mg/ml a BAXTER® IPP propofol, y alcohol bencílico a 1 mg/ml a la emulsión inyectable de propofol de Bedford Laboratories.

Se sabe que algunos de estos conservantes producen reacciones adversas en seres humanos. El metabisulfito de sodio es un sulfito que se sabe produce reacciones de tipo alérgico incluyendo síntomas anafilácticos y potencialmente mortales o episodios asmáticos en ciertos individuos sensibles a sulfito. También se ha mostrado que el bisulfito de sodio cataliza la degradación de propofol. De forma similar, las propiedades quelantes del EDTA son de interés para la FDA debido a sus efectos desfavorables sobre la función cardíaca y renal. Además, estas emulsiones no se pueden esterilizar de forma eficaz usando filtros de esterilización estándar, ya que son demasiado termodinámicamente inestables y tienden a separarse con la fuerza de cizalla requerida. Tales emulsiones también son inestables frente a dilución y/o mezcla con solución salina, dextrosa u otras soluciones que contienen medicamentos. Además, la presencia de lecitina de huevo como un emulsionante y aceite de soja como un solubilizante pueden producir reacciones anafilácticas y anafilactoides en personas alérgicas a los huevos y/o habas de soja.

Se sabe que las emulsiones de propofol son termodinámicamente inestables, es decir, los componentes de aceite y agua tienen una tendencia a separarse cuando se diluyen, cortan, enfrían, calientan o mezclan con otras soluciones. Además, esta separación se acelera cuando la formulación se almacena a bajas temperaturas, es decir, por debajo de 2°C, o a temperaturas elevadas, es decir, por encima de 25°C. Además, estas emulsiones basadas en lípidos se han asociado con dolor en el sitio de inyección, causando con frecuencia el uso concomitante de un anestésico tópico tras la inyección.

Se han descrito una variedad de métodos y procedimientos en el estado de la técnica para preparar formulaciones estables para la administración eficaz de al menos un compuesto hidrofóbico, en particular agentes farmacéuticos, a una localización deseada en el cuerpo. Un número de estos métodos se basan en el uso de solventes auxiliares;

tensioactivos; formas solubles del fármaco, por ejemplo, sales y solvatos; formas químicamente modificadas del fármaco, por ejemplo, profármacos; complejos solubles polímero-fármaco; soportes de fármaco especiales tal como liposomas; y otros.

5 En efecto, el uso de micelas basadas en tensioactivos ha atraído una gran cantidad de interés como un soporte de fármaco potencialmente eficaz que es capaz de solubilizar un fármaco hidrofóbico en un medio acuoso. Típicamente, se ha mostrado que las micelas y las nanodispersiones alteran la farmacocinética (y habitualmente la farmacodinámica) del agente biológico que se va a administrar. Por tanto, al secuestrar el fármaco dentro de ellos, pueden prolongar el tiempo de circulación, pueden permitir que se administre más fármaco a una localización
10 específica, y/o pueden permitir una biodistribución diferente cuando se compara a la administración del fármaco solo.

Sin embargo, cada uno de los procedimientos anteriores se asocia con ciertas desventajas, en especial cuando se considera la administración de anestésicos de tipo "todo/nada", tal como propofol. Por ejemplo, el método basado en el uso de micelas de tensioactivo para solubilizar fármacos hidrofóbicos puede ser inherentemente problemático en
15 que algunos de los tensioactivos son relativamente tóxicos (por ejemplo, Cremophor EL®) y que se puede producir la precipitación de los fármacos hidrofóbicos cuando se somete a dilución. Otros métodos de preparación dan bajas eficacias de atrapamiento (por ejemplo, métodos de equilibrio), tamaños de partículas relativamente grandes (emulsiones), o requieren mucho tiempo.

20 Por último, el tiempo de circulación prolongado asociado con administración micelar o liposómica puede afectar de forma perjudicial las propiedades "todo/nada" requeridas de un fármaco anestésico tal como propofol.

Asimismo, ha habido estudios basados en el uso de derivados de ciclodextrina, que son compuestos glucídicos cíclicos solubles en agua con cavidades interiores hidrofóbicas que forman complejos con propofol permitiendo la disolución
25 del fármaco en agua para formar una solución transparente. Sin embargo, las ciclodextrinas son caras y se han asociado con sucesos adversos hemodinámicos. Además, la estabilidad a largo plazo de las formulaciones de ciclodextrina ha sido un problema con los formuladores. Más importante, las ciclodextrinas se han ligado con toxicidad renal a altas dosis.

30 También ha habido varios intentos de investigar el uso de profármacos solubles en agua que comprenden fosfato de propofol. Sin embargo, habitualmente los profármacos requieren dosis mucho más altas (hasta diez veces y más) para la misma respuesta que la presente invención y habitualmente demuestran un inicio de acción más lento y una depuración más lenta. Además, en algunos profármacos de propofol uno de los subproductos es formaldehído, un probable carcinógeno. Los profármacos también son notablemente inestables produciendo semividas cortas o bajas
35 temperaturas de almacenamiento para mantener su estabilidad. Las farmacocinéticas beneficiosas se cambian debido al uso de profármacos.

Además, cuando un agente líquido biológicamente activo tal como propofol se formula con las tecnologías discutidas anteriormente, se produce una forma farmacéutica líquida. Sin embargo, la estabilidad de tales formulaciones líquidas
40 siempre es una preocupación con respecto a la duración y las condiciones de almacenamiento.

Por tanto, lo que falta en la técnica es un polvo o torta secos de peso ligero formados a partir de un fármaco líquido inmiscible con agua, tal como propofol, que sea estable en varias condiciones de temperatura y dilución diferentes durante periodos prolongados, que se reconstituya fácilmente usando medios acuosos para producir líquidos estériles,
45 esencialmente transparente que no apoyan el crecimiento bacteriano, que comprende micelas o nanodispersiones cargadas de fármaco en un medio acuoso. Las micelas o nanodispersiones, que se producen directa y espontáneamente después de la adición del medio de reconstitución acuoso, permite que se alcancen altos niveles de carga de propofol u otros líquidos biológicamente activos sin sustancialmente ningún efecto en la estabilidad.

50 Muchos estudios, artículos de bibliografía y patentes se han dirigido hacia la formación de composiciones anestésicas estables adecuadas para la administración parenteral, en particular, la administración de propofol y otros fármacos en forma líquida.

Por ejemplo, el documento WO 99/13914 divulga una formulación que comprende propofol liofilizado con seroalbúmina humana, que se puede reconstituir para formar una solución transparente.

El documento WO 02/45709 A1 divulga una composición acuosa estable, transparente y estéril que comprende propofol, un emulsionante soluble en agua (TPGS) y agua, adecuada para la administración parenteral y un proceso para hacer la misma. Sin embargo, el producto final es un líquido y el proceso de fabricación requiere tanto la filtración
60 de la composición a través de un filtro de tamaño micrométrico como el autoclavado del envase sellado cargado con el filtrado para alcanzar esterilización eficaz.

El documento WO 03/030862 A2 divulga composiciones y métodos anestésicos de inhalación que comprenden una suspensión del anestésico en una solución acuosa. La referencia enseña el uso de poloxámeros de tensioactivo (conocidos como Pluronic® en los Estados Unidos y Lutrols® en Europa) para encapsular el anestésico (es decir, propofol) dentro de las micelas. Las formas de realización preferidas requieren la presencia de propilenglicol para
65

alcanzar la solubilización adecuada de propofol. Sin embargo, el producto se suministra como un líquido y la presencia de agua en el anestésico inhalado no es siempre beneficiosa para los pacientes con trastornos pulmonares, tal como derrame pleural.

- 5 Se notará que la composición divulgada en esta referencia se prepara usando una mezcla de líquidos para constituir una composición líquida.

El documento WO 01/64187 A2 y el correspondiente PGPUB en EE UU No. 2003/0138489 A1, por otra parte, divulga propofol solubilizado en preparaciones micelares acuosas usando combinaciones de poloxámeros para formar una solución transparente, inyectable sin inclusión de cosolventes miscibles con agua, tal como propilenglicol. Según el documento WO 01/64187 A2, el uso de cosolvente miscibles con agua puede tener efectos médicos indeseables, tal como tromboflebitis superficial, reacciones hemolíticas intravasales, y posible aumento en la formación de propofol libre. Además, el documento WO 01/64187 A2 indica que el autoclavado puede ser indeseable cuando la formulación se filtra a esterilidad ya que se sabe que el autoclavado desorganiza las micelas, hasta el nivel de requerir reemulsión. Además, los poloxámeros son tensioactivos de tipo detergente que no son fácilmente degradables y pueden abrir las uniones estrechas. Además, los tensioactivos detergentes pueden ser una fuente de dolor tras la inyección y requerir la adición de lidocaína para reducir el dolor local. El producto final es un líquido.

La patente en EE UU No. 6.322.805 divulga una composición en micela portadora de fármaco polimérica biodegradable capaz de solubilizar un fármaco hidrofóbico sólido en un medio hidrofílico. La patente divulga una micela portadora de fármaco polimérica biodegradable y un fármaco hidrofóbico en donde el fármaco está físicamente atrapado dentro y no covalentemente unido a la micela portadora de fármaco polimérica. La micela que transporta el fármaco es capaz de disolverse en agua para formar una solución de la misma, y el soporte de fármaco comprende un copolímero en bloque anfifílico que tiene un componente hidrofílico de poli(óxido de alquileo), y un componente de polímero hidrofóbico biodegradable seleccionado del grupo que consiste en poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico-co-glicólico), poli(ϵ -caprolactona), un derivado de los mismos o una mezcla de los mismos. La micela divulgada está caracterizada como un agente solubilizante para un fármaco hidrofóbico. El fármaco hidrofóbico se mezcla con la solución micelar portadora de fármaco polimérica y la mezcla se agita, calienta, somete a tratamiento ultrasónico, evaporación de solvente o diálisis de modo que se incorpore en el núcleo del polímero hidrofóbico, después de lo cual se forma en una solución acuosa.

La patente en EE UU No. 5.543.158 divulga nanopartículas o micropartículas formadas de un copolímero en bloque que consiste esencialmente de poli(alquilenglicol) y un polímero biodegradable, poli(ácido láctico). En la nanopartícula o micropartícula, las fracciones biodegradables del copolímero están en el núcleo de la nanopartícula o micropartícula y las fracciones de poli(alquilenglicol) están en la superficie de la nanopartícula o micropartícula en una cantidad eficaz para disminuir la absorción de la nanopartícula o micropartícula por el sistema reticuloendotelial. Por tanto, las nanopartículas o micropartículas se diseñan para circular durante periodos prolongados en los fluidos sanguíneos. En esta patente, el peso molecular del copolímero en bloque es demasiado alto para ser soluble en agua, y una nanopartícula solo se puede preparar disolviendo primero el copolímero en bloque y un fármaco en un solvente orgánico, formando una emulsión de aceite en agua por sonicación o agitación, y después recogiendo las nanopartículas precipitadas que contienen el fármaco. La patente falla en proporcionar el concepto de solubilización de fármacos hidrofóbicos, ni enseña o sugiere la formación de una solución transparente, esterilizable que contiene la mezcla polímero/fármaco y posterior liofilización de la misma, produciendo una micela fácilmente dispersable o nanodispersión, formada tras la reconstitución.

El documento EP 0520888 A1 divulga nanopartículas hechas de un copolímero en bloque de poli(ácido láctico) y poli(óxido de alquileo). Se usa un poli(ácido láctico) de alto peso molecular y se emplea un tensioactivo en preparar una suspensión coloidal de las nanopartículas. En esta patente, las nanopartículas se preparan disolviendo el copolímero en bloque y un fármaco en un solvente orgánico, emulsionando la solución orgánica en agua, y evaporando el solvente orgánico para precipitar las nanopartículas que contienen el fármaco. Las nanopartículas resultantes son partículas finas que tienen componentes tanto hidrofílicos como hidrofóbicos y no pueden formar líquidos acuosos estables transparentes.

La patente en EE UU No. 4.997.454 enseña un método para hacer partículas de tamaño uniforme a partir de compuestos sólidos para la administración intravenosa como suspensiones de partículas de tres micrómetros de diámetro, o menos. Un compuesto sólido adecuado se disuelve en un solvente adecuado, y un líquido de precipitación se infunde para formar partículas no agregadas que se separan de la mezcla líquida. El producto es un líquido que comprende una solución de microesferas sólidas.

Las patentes en EE UU 4.370.349 y 4.311.712 divulgan un proceso para preparar una mezcla liofilizada, liposómica que comprende o bien (a) disolver al menos un lípido anfifílico formador de liposomas, al menos un compuesto biológicamente activo, y opcionalmente uno o más adyuvantes, en un solvente adecuado, y después liofilizar la solución, o (b) preparar por cualquier método conocido una composición de liposomas acuosa que contiene al menos un compuesto biológicamente activo, y después liofilizar dicha composición acuosa de liposomas. Las patentes se dirigen en particular hacia un proceso para preparar una composición acuosa de liposomas que comprende dispersar

dicha mezcla liofilizada, potencial liposómica, obtenida por el procedimiento (a) o (b), en un medio acuoso adecuado. El proceso de la presente invención no se dirige a la producción de liposomas.

5 La patente en EE UU No. 6.780.324 y el documento WO 03/077882 enseñan un proceso único en donde se forma una solución a partir de un agente hidrofóbico biológicamente activo, en combinación con un agente dispersante y un solvente adecuado o mezcla de solventes (que puede incluir además agua), la mezcla se liofiliza y después de ello se rehidrata para formar una micela o nanodispersión cargada con agente biológicamente activo. La presente divulgación proporciona un método mejorado para formar una micela o nanodispersión cargada con agente biológicamente activo a partir de un agente líquido hidrofóbico biológicamente activo formando primero una solución de un agente estabilizante y solvente (solvente que puede comprender solamente agua), a la que se añade un agente líquido hidrofóbico biológicamente activo. Esto va seguido por liofilización y/o cualquier tratamiento que produzca un producto sólido que está sustancialmente libre de solvente.

15 La patente en EE UU No. 6.835.396 divulga la preparación de partículas de tamaño submicrónico mezclando un compuesto farmacológicamente activo con un solvente inmiscible con agua para formar una fase orgánica. Por otra parte, se proporciona una fase acuosa que contiene un compuesto tensioactivo. La fase orgánica y la fase acuosa se combinan para formar una dispersión cruda y la última se trata con un dispositivo de sonicación que permite que se produzca cavitación. La dispersión después se congela y liofiliza para proporcionar partículas que tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 500 nm.

20 Idealmente, por tanto, el propofol debe estar disponible como un producto sólido que se pueda instantáneamente hidratar para formar una solución transparente, estable lista para inyección. Para este fin, se hizo un ensayo liofilizando una mezcla de agua y propofol. El resultado es que agua y propofol se evaporaron del todo y nada permaneció. Esto es una indicación que se deben investigar otras avenidas.

25 Según esto, es un objetivo principal de la presente divulgación proporcionar un proceso para la formación de una micela o nanodispersión cargada sólida, estéril que comprende un agente líquido biológicamente activo en un polímero anfifílico biodegradable.

30 Un objetivo adicional de la presente divulgación es producir una torta o polvo estable que se reconstituya fácilmente para formar un líquido acuoso esencialmente transparente que contiene una nanodispersión o micela cargada de fármaco estabilizado.

35 Es aún un objetivo adicional de la presente divulgación proporcionar un proceso mediante el cual se forma un líquido transparente que comprende un agente biológicamente activo, polímero y opcionalmente un aditivo (por ejemplo, un agente de aumento de volumen, un crioprotector, un lioprotector) y/o estabilizante usando cualquier solvente adecuado antes de un tratamiento tal como liofilización, secado por rociado y similares.

40 Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar un polvo almacenable que se reconstituye instantáneamente antes de la administración a un paciente para infusiones a largo plazo, así como inyecciones en embolada (muy concentrada).

45 Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar micelas o nanodispersiones cargadas con agentes líquidos biológicamente activos que se liberan rápidamente en líquidos y tejidos corporales tras la administración.

Aún otro objetivo de la presente divulgación es la formación de un polvo que da un producto con vida útil más larga y más ligero.

50 Es aún un objetivo adicional de la presente divulgación proporcionar una formulación estéril sin la necesidad de conservantes.

Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar una formulación que reduzca o elimine cualquier sensación de dolor tras la administración comúnmente, que se ha asociado con formulaciones actualmente comercializadas.

55 Es un objetivo adicional de la presente divulgación proporcionar, una vez reconstituida, una formulación médica líquida que sea estable durante más de 24 horas a altos niveles de carga de fármaco a temperaturas ambiente.

60 Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar una formulación que sea estable después de la dilución, cuando se somete a fuerzas de cizalla, o cuando se mezcla con solución salina, dextrosa u otras soluciones que contienen medicamentos (por ejemplo, soluciones inyectables de lidocaína).

Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar una formulación sólida que, tras la reconstitución, no apoye el crecimiento bacteriano.

65 Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar una formulación que esté libre de lípidos.

Definiciones

El término “agente estabilizante” como se usa en la presente especificación y reivindicaciones, se pretende que signifique un vehículo o material que permite preparaciones acuosas de fármacos insolubles en agua.

El término “esencialmente transparente” como se usa en la presente especificación y reivindicaciones, se pretende que signifique una solución estable de un solvente de reconstitución y un sólido reconstituido, en donde un producto sólido que comprende una mezcla estrecha de al menos un agente estabilizante y al menos un agente líquido biológicamente activo cargado en el agente estabilizante, tras la reconstitución, forma una solución reconstituida transparente, estable en la que dicho al menos un agente biológicamente activo está presente como nanodispersiones estabilizadas o micelas cargadas hasta aproximadamente el 13% de nivel de carga de fármaco, una solución crecientemente opalescente de aproximadamente el 13% hasta aproximadamente el 20% de nivel de carga de fármaco, suspensión turbia a más de aproximadamente el 20% de nivel de carga de fármaco. No obstante, todas estas formulaciones de la presente invención son estables durante más de 24 horas, es decir, no precipitan tras dilución en agua y/o soluciones de albúmina 35 g/l. PPF-PM significa propofol-micela polimérica.

Divulgación de la invención

Con el fin de superar los problemas encontrados por el estado de la técnica, el producto divulgado en el presente documento depende de un tratamiento, tal como liofilización, secado por rociado o similares bien conocido para los expertos en la materia, y se obtiene mezclando un solvente seleccionado de agua, una solución acuosa, al menos un solvente orgánico no acuoso, o combinaciones de los mismos con al menos un agente estabilizante en condiciones que proporcionan una primera solución, a la que posteriormente se añade al menos un agente líquido biológicamente activo tal como propofol o similar, para dar una segunda solución. La última se liofiliza, se seca por rociado, o similar, en condiciones que dan un producto sólido, en el que el agente líquido biológicamente activo está estrechamente asociado, y del que sustancialmente todo el solvente o solventes se han eliminado y donde virtualmente no se produce pérdida de fármaco durante el tratamiento; opcionalmente se puede añadir un aditivo, ejemplos no limitantes del cual incluyen un tampón, un aditivo de aumento de volumen, un crioprotector, y un lioprotector, en cualquier fase durante el tratamiento.

Tal líquido se puede someter a una etapa de esterilización por filtración antes del tratamiento anterior para formar un polvo, una torta o similar. El producto sólido resultante del tratamiento anterior es un material de peso ligero, sin lípidos que se puede almacenar, transportar y después reconstituir antes del uso mediante la adición de una solución acuosa, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa o similares para formar líquidos esencialmente transparentes, estables, estériles que comprenden nanodispersiones o micelas en medios acuoso.

El proceso presente ilustra un procedimiento sencillo y elegante para formar un producto sólido a partir de un líquido que contiene una asociación estrecha de un fármaco líquido insoluble y un agente estabilizante. El líquido, que comprende una asociación estrecha del solvente, fármaco líquido insoluble y agente estabilizante, se puede secar mediante un proceso, mediante lo cual el fármaco líquido insoluble permanece en estrecha asociación con el agente estabilizante de modo que virtualmente todo el fármaco se retiene durante el proceso. El producto es un sólido seco como se ha mencionado anteriormente. El producto sólido seco tras la adición de agua o una solución acuosa se reconstituye espontáneamente para formar un líquido esencialmente transparente estable que comprende micelas de fármaco o nanodispersiones de fármaco cargadas con un agente líquido biológicamente activo.

La invención se refiere a un producto sólido adecuado para la reconstitución a una solución esencialmente transparente estable tras la adición de un solvente acuoso reconstituyente al mismo, dicho producto sólido comprende una mezcla estrecha de

al menos un agente estabilizante, en donde dicho agente estabilizante comprende un agente dispersante que es un copolímero anfifílico que es un polímero en bloque lineal, ramificado o con forma de estrella que incluye una parte hidrofílica que comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en poli(óxido de etileno), poli(N-vinilpirrolidona), poli(N-2-hidroxiopropilmetacrilamida), poli(2-etil-2-oxazolina), poli(glicidol), poli(2-hidroxietilmetacrilato), poli(alcohol vinílico), derivados de ácido polimetacrílico, poli(vinilpiridinio), poli((metacrilato de amonio alquilo)), poli((metacrilato de (aminoalquilo)) y combinaciones y derivados de los mismos; y un segmento hidrofóbico seleccionado del grupo que comprende un poli(éster), poli(ortoéster), poli(amida), poli(éster-amida), poli(anhidrido), poli(óxido de propileno), poli(tetrahidrofurano) y combinaciones de los mismos; y

al menos un agente líquido biológicamente activo cargado en el agente estabilizante, de tal manera que el agente líquido biológicamente activo está estrechamente asociado con el agente estabilizante en un producto sustancialmente sólido, en donde dicho agente líquido biológicamente activo es propofol; por lo cual tras la hidratación con un solvente o solución acuosa reconstituyente, dicho producto sólido forma dicha solución esencialmente transparente estable en la que dicho al menos un agente biológicamente activo está presente como nanodispersiones o micelas estables cargadas con dicho al menos un agente biológicamente activo.

La invención también se refiere a un proceso para la producción de un producto sólido adecuado para reconstitución a una solución transparente estable tras la adición de una solución acuosa al mismo, que comprende

5 formar una primera mezcla que comprende una solución de al menos un agente estabilizante, en donde dicho agente estabilizante comprende un agente dispersante que es un copolímero anfifílico que es un polímero en bloque lineal, ramificado o con forma de estrella que incluye una parte hidrofílica que comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en poli(óxido de etileno), poli(N-vinilpirrolidona), poli(N-2-hidroxiopropilmetacrilamida), poli(2-etil-2-oxazolona), poli(glicidol), poli(2-hidroxiethylmetacrilato), poli(alcohol vinílico), derivados de ácido polimetacrílico, poli(vinilpiridinio), poli((metacrilato de (amonio alquilo)), poli((metacrilato de (aminoalquilo)) y combinaciones y derivados de los mismos; y un segmento hidrofóbico seleccionado del grupo que comprende un poli(éster), poli(ortoéster), poli(amida), poli(éster-amida), poli(anhidrido), poli(óxido de propileno), poli(tetrahidrofurano) y combinaciones de los mismos, y al menos un solvente, en condiciones para alcanzar la formación de micelas o nanodispersión;

15 añadir al menos un agente líquido biológicamente activo a la primera mezcla de tal manera que se cargue la micela o nanodispersión con el mismo y formar una segunda mezcla, en donde dicho agente líquido biológicamente activo es propofol; y

20 tratar la segunda mezcla en condiciones eficaces para eliminar dicho solvente de la misma mientras se forma un producto sustancialmente sólido que contiene dicho agente líquido biológicamente activo estrechamente asociado con dicho agente estabilizante, dicho producto sólido tras la hidratación es capaz de formar una solución transparente estable en la que dicho al menos un agente biológicamente activo está presente como una nanodispersión o micela cargada con el al menos un agente biológicamente activo.

25 La invención también comprende un proceso para la producción de una nanodispersión estabilizada o micela cargada que contiene un agente líquido biológicamente activo, que comprende hidratar el producto sólido anterior en condiciones para proporcionar dicha nanodispersión estabilizada o micela cargada que contiene el agente líquido biológicamente activo.

30 La invención también proporciona un líquido transparente que consiste en una nanodispersión estable o micela que comprende un solvente hidratante y el producto sólido definido anteriormente. La invención proporciona además un líquido transparente que consiste en una nanodispersión estable o micelas que comprende un solvente hidratante y el producto sólido como se ha definido anteriormente para uso en un método de tratamiento médico que comprende administrar a un paciente el dicho líquido transparente.

35 Se divulga un dispositivo para producir formulaciones sólidas de agente líquidos biológicamente activos que comprende

un recipiente,
 medios para añadir al menos un agente estabilizante y al menos un solvente en el recipiente,
 40 medios de mezcla operables con el recipiente para formar una primera mezcla del agente estabilizante y el solvente en condiciones para alcanzar micela o nanodispersión en el mismo,
 medios para posteriormente añadir un agente líquido biológicamente activo a la primera mezcla y formar una segunda mezcla,
 medios para operar los medios de mezcla en condiciones para tratar la segunda mezcla para cargar la micela o
 45 nanodispersión con el agente biológicamente activo, y
 medios para tratar la micela o nanodispersión cargada para formar un producto sólido que contiene el agente líquido biológicamente activo estrechamente asociado con el agente estabilizante y sustancialmente libre del solvente.

50 El poli(éster) puede ser al menos un miembro seleccionado de un grupo que consiste en poli(ϵ -caprolactona), poli(lactida), poli(glicolida), poli(lactida-co-glicolida), poli(hidroxialcanoatos) (por ejemplo, poli(γ -hidroxibutirato)), poli(δ -hidroxivalerato)), poli(ácido β -málico), y derivados de los mismos.

Los ejemplos de agentes estabilizantes incluyen al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en laurilsulfato de sodio, cloruro de hexadecilpiridinio, polisorbatos, sorbitanos, éteres alquílicos de poli(oxietileno), ésteres alquílicos de poli(oxietileno) y similares, incluyendo varias combinaciones de los mismos.

60 Propofol se incorpora en la nanodispersión o micelas producidas según las enseñanzas de la presente invención en una cantidad fisiológicamente eficaz, preferiblemente proporcionado a una concentración de aproximadamente el 0,1% al 15%, preferiblemente del 1% al 10% (p/v), de propofol. Características típicamente personales, incluyendo, pero no limitadas a edad, peso y/o salud dictan la cantidad fisiológicamente eficaz, o dosis, necesaria.

Los solventes adecuados o mezclas de los mismos tendrán la capacidad de solubilizar cantidades apropiadas del agente estabilizante, así como como cantidades apropiadas del agente líquido biológico sin desnaturalización o degradación de agente líquido biológico. Los solventes preferidos (o mezclas de solventes) se deben eliminar durante el proceso de liofilización, secado por rociado o similar. Mientras que numerosos solventes son capaces de funcionar según el proceso de la presente invención, los ejemplos ilustrativos no limitantes de tales solventes incluyen agua,

solución de dextrosa en agua, solución salina, DMSO, DMF, dioxano, piridina, pirimidina, y piperidina, alcoholes tal como metanol, etanol, n-butanol, y t-butanol, y acetona, que son útiles ya sea solos o en combinación, y se pueden mezclar adicionalmente, por ejemplo, con agua, para formar una mezcla binaria. Se pueden añadir otros solventes en pequeñas cantidades para facilitar la disolución del fármaco.

Los objetivos y ventajas de esta invención serán aparentes a partir de la siguiente descripción tomada junto con los dibujos acompañantes en donde se exponen, a modo de ilustración y ejemplos, ciertas formas de realización de esta invención. Los dibujos constituyen una parte de esta especificación e incluyen formas de realización ejemplares de la presente invención e ilustran varios objetivos y características de la misma.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una representación gráfica del estudio de los parámetros farmacodinámicos obtenido in vivo 001 (ejemplo 3) que compara Diprivan® y tres formulaciones de micelas poliméricas de propofol en ratas Sprague-Dawley hembras.

La figura 2 es un gráfico que muestra la comparación del tiempo para el reflejo de enderezamiento en el estudio farmacodinámico #1 (ejemplo 3) y #2 (ejemplo 9).

La figura 3 es un gráfico que muestra los perfiles de concentración media-tiempo de propofol en sangre después de la administración intravenosa de Diprivan® y tres formulaciones PPF-PM.

La figura 4 es un gráfico que muestra los perfiles de concentración media-tiempo de propofol en plasma después de la administración intravenosa de Diprivan® y tres formulaciones PPF-PM.

La figura 5 es un gráfico que muestra el tiempo de reflejo de retirada, el tiempo del primer movimiento y el tiempo de enderezamiento, media (\pm DE), después de la administración intravenosa de Diprivan®, PPF-PM al 7%, PPF-PM al 10% y PPF-PM al 12% en ratas Sprague-Dawley macho obtenidos del estudio in vivo 003 (ejemplo 10).

La figura 6 es un gráfico que muestra el tiempo de reflejo de retirada medio (\pm DE) después de la administración intravenosa de Diprivan®, PPF-PM al 7%, PPF-PM al 10% y PPF-PM al 12% en ratas Sprague-Dawley macho obtenido del estudio in vivo 003 (ejemplo 10).

La figura 7 es un gráfico que muestra el crecimiento de *Staphylococcus Aureus* en agua, en solución de polímero en agua, solución de micela polimérica de propofol (PPF-PM) en agua para inyección y Diprivan®.

La figura 8 es un gráfico que muestra el crecimiento de *Staphylococcus Aureus* en dextrosa, solución de polímero en dextrosa (PVP-PLA), solución de micela polimérica de propofol (PPF-PM) en dextrosa y Diprivan®.

La figura 9 es un gráfico que muestra el crecimiento de *Staphylococcus Aureus* en solución salina, solución de polímero en solución salina (PVP-PLA), solución de micela polimérica de propofol (PPF-PM) en solución salina y Diprivan®.

La figura 10 es un gráfico que muestra el crecimiento de *E. Coli* en agua, en solución de polímero en agua (PPF-PLA), solución de micela polimérica de propofol (PPF-PM) en agua y Diprivan®.

La figura 11 es un gráfico que muestra el crecimiento de *E. Coli* en dextrosa, solución de polímero en dextrosa (PVP-PLA), solución de micela polimérica de propofol (PPF-PM) en dextrosa y Diprivan®.

La figura 12 es un gráfico que muestra el crecimiento de *E. Coli* en solución salina, solución de polímero en solución salina (PVP-PLA), solución de micela polimérica de propofol (PPF-PM) en solución salina y Diprivan®.

La figura 13 es un gráfico que muestra el crecimiento de *Pseudomonas Aeruginosa* en agua, en solución de polímero en agua (PVP-PLA), solución de micela polimérica de propofol (PPF-PM) en agua y Diprivan®.

La figura 14 es un gráfico que muestra el crecimiento de *Pseudomonas Aeruginosa* en dextrosa, en solución de polímero en dextrosa (PVP-PLA), solución de micela polimérica de propofol (PPF-PM) en dextrosa y Diprivan®.

La figura 15 es un gráfico que muestra el crecimiento de *Pseudomonas Aeruginosa* en solución salina, en solución de polímero en solución salina (PVP-PLA), solución de micela polimérica de propofol (PPF-PM) en solución salina y Diprivan®.

La figura 16 es un gráfico que muestra el crecimiento de *Candida Albicans* en agua, en solución de polímero en agua (PVP-PLA), en solución de micela polimérica de propofol (PPF-PM) en agua y Diprivan®.

La figura 17 es un gráfico que muestra el crecimiento de *Candida Albicans* en dextrosa, en solución de polímero en dextrosa (PVP-PLA), solución de micela polimérica de propofol (PPF-PM) en dextrosa y Diprivan®.

La figura 18 es un gráfico que muestra el crecimiento de *Candida Albicans* en solución salina, en solución de polímero en solución salina (PVP-PLA), solución de micela polimérica de propofol (PPF-PM) en solución salina y Diprivan®.

5 La figura 19 ilustra los recuentos de colonias después de 24 h de tiempo de incubación de todas las cepas y todos los medios de reconstitución, soluciones de polímero y formulaciones.

La figura 20 es una representación esquemática de un procedimiento de carga de fármaco y preparación de una solución esencialmente transparente del mismo.

10

La figura 21 es una ilustración esquemática de un dispositivo para producir una formulación de fármaco sólida.

Mejores maneras de llevar a cabo la invención

15 Según la representación esquemática mostrada en la figura 20, cantidades predeterminadas de un agente estabilizante, por ejemplo, un polímero adecuado, copolímero o un tensioactivo o un agente dispersante, y opcionalmente, un aditivo, por ejemplo, un tampón, un crioprotector/ un lioprotector/ un agente de aumento de volumen o similar (por ejemplo, poli (vinilpirrolidona) comercialmente disponible Kollidon 12 PF® o 17 PF®, BASF) y/o agentes estabilizantes adicionales se disuelven en un solvente, por ejemplo, agua, una solución acuosa, al menos un solvente orgánico no acuoso, o combinaciones de agua o una solución acuosa y dicho al menos un solvente orgánico no acuoso para formar una primera mezcla en forma de una solución micelar. Se ha entendido que el mezclado apropiado logra la formación de micelas o nanodispersión en la primera mezcla.

20 Una vez que la primera mezcla está bien formada, un fármaco líquido, aquí propofol, se añade a la primera mezcla en condiciones que conocen bien los expertos en la materia, mediante lo cual la micela o nanodispersión se cargará con el fármaco líquido en una segunda mezcla en forma de una solución transparente micelar de fármaco.

25 En cualquiera o ambas de las etapas de mezclado descritas anteriormente, un “aditivo” adecuado se podría añadir para fines que conocen bien los expertos en la materia. Los ejemplos no limitantes de aditivos incluyen, pero no están limitados a, tampones, crioprotectores, lioprotectores y agentes de aumento de volumen. Otros aditivos adecuados incluyen, pero no están limitados a, poli(vinilpirrolidona), poli(etilenglicol), azúcares (lactosa, trehalosa), polioles (manitol), sacáridos y aminoácidos solubles en el solvente o mezcla de solventes. Como se enumera en sentido amplio en el presente documento, el término “solvente” se entiende que significa agua sola, agua con al menos un solvente orgánico no acuoso, o combinaciones de agua y dicho al menos un solvente orgánico no acuoso. En una forma de realización ilustrativa, se pueden emplear medios adicionales de aumentar la disolución, aquí agitación, para ayudar en la formación del líquido que comprende un agente biológicamente activo, un agente estabilizante y un solvente, antes del tratamiento para formar un producto sólido. Ejemplos ilustrativos, pero no limitantes de dichos medios de aumentar la disolución pueden incluir un proceso, por ejemplo, en donde la mezcla se puede agitar, agitar con un vórtex y sonicar, si es necesario. Para algunos polímeros, la solución también puede necesitar calentarse para acelerar la disolución.

30 En la forma de realización ilustrada, la solución se filtra a través de un filtro esterilizante, por ejemplo, a través de un filtro de 0,2 µm. Posteriormente, la solución se liofiliza para formar una torta o polvo seco estéril o similar.

45 Por último, para la administración a un paciente, el polvo o torta seco se reconstituye con agua, solución salina al 0,9%, dextrosa al 5% u otro solvente adecuado, o soluciones que contienen fármaco, mediante lo cual se produce espontáneamente una nanodispersión estable o micela cargada.

50 La formulación reconstituida que comprende nanodispersiones o micelas en un solvente adecuado (habitualmente acuoso) se puede caracterizar por:

1. Tamaño de partícula y distribución de tamaño de partícula de la nanodispersión o micela, por ejemplo, determinado por dispersión de luz dinámica;
2. Claridad del líquido, por ejemplo, determinado por el grado de transmitancia de la luz a 660 nm;
3. pH;
4. Contenido/dosis/concentración de fármaco;
5. Viscosidad (aunque no en los ejemplos);
6. Osmolalidad.

60 En la presente divulgación, se encontró que niveles de carga de fármaco del 1 al 10% producían soluciones transparentes/estables a cualquier volumen de reconstitución desde 10 mg/ml (encontrado en emulsiones de propofol comercialmente disponibles), hasta 100 mg/ml. Sin embargo, a la última concentración, la viscosidad de la solución se vuelve un problema para la inyección. Por tanto, la concentración de polímero en agua es el factor limitante para el volumen de reconstitución de las formulaciones.

65

Empezando a un nivel de carga de fármaco de aproximadamente el 13%, las soluciones reconstituidas, mientras que permanecen esencialmente transparentes, se vuelven crecientemente opalescentes, con un matiz azul al 13% a una suspensión transparente, turbia al 20% o más. No obstante, se encontró que todas estas formulaciones eran estables durante más de 24 horas, es decir, no precipitan tras dilución en agua y/o soluciones de albúmina 35 g/l. La opalescencia sugiere el hinchamiento de las micelas a tamaños mayores que producen difracción de la luz observable a simple vista.

La presencia de albúmina no afecta la estabilidad de la formulación de propofol de la presente invención. Diluciones de formulaciones de 10, 20 y 40 mg/ml a niveles de carga de fármaco del 5%, 7%, 10% y 15% en soluciones de albúmina 35 g/l no mostraron turbidez significativa o diferencias con soluciones reconstituidas en agua, solución salina o dextrosa. Es decir, las soluciones transparentes permanecieron transparentes, sin precipitación visible de polímero y/o albúmina y/o propofol flotando (la separación de fases no está presente). De forma similar, las suspensiones opalescentes permanecieron opalescentes, pero menos después de la dilución, sin precipitación de polímero y/o albúmina y/o propofol flotando.

Con referencia a la figura 2, un dispositivo para llevar a cabo la preparación de un producto sólido según la presente divulgación comprende un recipiente 1 que está conectado de una manera conocida a un suministro 3 de solvente, aquí agua, y un suministro 5 de un agente estabilizante, aquí PVP-PDLLA. En el envase 1 se proporciona un mezclador 7 para agitar la mezcla de agua y PVP-PDLLA en condiciones para formar una micela o nanodispersión.

Un suministro 9 de propofol también está conectado de una manera conocida al recipiente 1 para añadir propofol al mismo una vez que se logra una micela o nanodispersión a través del agitador 7 formando de esta manera una segunda mezcla que comprende una micela o nanodispersión cargada con propofol.

Se proporciona un filtro 11 que permite la esterilización de la micela o nanodispersión, el filtro 11 está conectado de una manera conocida al recipiente 1 a través de un conducto 13. Se proporcionan viales 15 posteriores al filtro 11, para recibir cantidades filtradas de micela o nanodispersión esterilizada. Los viales 15 están conectados de una manera conocida a través del conducto 17 al filtro 11.

El dispositivo también comprende un liofilizador 19 de construcción conocida conectado de una manera conocida a los viales 15 a través del conducto 21 posterior a los viales 15. Un recipiente 23 está, por último, conectado a los viales a través de un conducto 25 para recoger el producto sólido 27 obtenido mediante liofilización.

Ejemplos

La invención se ilustrará ahora, pero no está limitada, por medio de los siguientes ejemplos. Los agentes estabilizantes usados son diferentes tipos de copolímeros de poli(N-vinilpirrolidona) poli(d,l-lactida) comercialmente disponibles, mientras que el agente líquido biológicamente activo es propofol. Se entiende que también se podrían usar otros agentes estabilizantes como se define en las reivindicaciones adjuntas con resultados similares como apreciará un experto en la materia.

Las características de los lotes de PVP-PDLLA usados en los siguientes ejemplos se dan en la tabla 1.

Tabla 1: Características de los lotes de PVP-PDLLA usados en los siguientes ejemplos

VVP-PDLLA	PDLLA % en peso ¹	PDLLA % molar ¹	Mw ²	Mn ²	PDI
POLÍMERO 1	36,7	47,2	3900	3500	1,1
POLÍMERO 2	38,1	48,8	4500	3900	1,2
POLÍMERO 3	35,7	46,4	4961	4177	1,2
POLÍMERO 4	36,7	47,2	4591	4012	1,1
POLÍMERO 5	33,6	43,8	4685	3872	1,2

¹Los porcentajes en peso y molar se midieron a partir de análisis elemental de muestras de polímero

²Los pesos moleculares absolutos se determinaron usando un sistema de cromatografía de penetración en gel equipado con detector de dispersión de luz.

Ejemplo 1: Se disolvieron muestras de PVP-PDLLA (POLÍMERO 1 y POLÍMERO 2) en mezclas de agua y varias cantidades de alcohol tert-butílico (TBA). Se añade después propofol a la solución de PVP-PDLLA. Se añade después agua a la solución TBA/PVP-PDLLA/propofol hasta el volumen deseado final. La concentración final de TBA en estas soluciones fue del 10-30%. Los niveles de carga de fármaco, % p/p de propofol/(propofol + PVP-PDLLA), también se variaron desde el 5, 7, 8, 10, 12, 15 y 20%. Las soluciones se congelaron después en un baño de nieve carbónica/acetona y se liofilizaron durante al menos 24 horas. Las tortas liofilizadas obtenidas se reconstituyeron después añadiendo agua para obtener una solución acuosa de propofol al 1% en menos de 30 segundos. Los resultados globales indicaron que a niveles de carga de fármaco del 10% y menores, las soluciones eran homogéneas al 100%. A niveles de carga de fármaco por encima del 10%, las soluciones fueron gradualmente más y más opalescentes (matiz azulado causado por la luz difractada). Al 20%, las soluciones son turbias, pero estables (sin precipitación durante más de 8 horas).

5 Ejemplo 2: Se disuelve PVP-PDLLA (POLÍMERO 1) directamente en agua a concentraciones entre 100 a 350 mg/ml. Se añade propofol a la solución de PVP-PDLLA y se mezcla hasta que se obtiene una solución homogénea. La solución se diluye después a una concentración del 1% p/v de propofol. Se ensayaron niveles de carga de fármaco del 7, 10 y 12%. Todas las soluciones se filtraron después usando filtros estériles de 0,2 µm y se congelaron en un baño de acetona/nieve carbónica o en un congelador de -80°C durante al menos 4 horas antes de ser liofilizadas durante 48 horas. Se reconstituyeron tortas liofilizadas sólidas del 7, 10 y 12% añadiendo agua para inyección. Los niveles de carga de fármaco del 7 y 10% dieron soluciones homogéneas, mientras que el 12% dio una solución ligeramente opalescente (matriz azulado). Todas fueron estables durante más de 8 horas, es decir, sin precipitación o separación de fases bajo observación visual.

Tabla 2: Características de la formulación reconstituida del ejemplo 1.

ID de muestra FR041124	DLL teo (%)	DLL exp (%)	Osmolalidad mOsm	Tamaño de partícula ¹ (nm)
POLÍMERO 1	7	6,7	438	23 (99%)*
POLÍMERO 1	10	9,6	355	26 (99%)*
POLÍMERO 1	12	11,4	342	20 (99%)*

15 *Tamaño del pico principal (señal de intensidad) y porcentaje de volumen ocupado por el pico principal. Todas se reconstituyeron en dextrosa al 5%.

20 Ejemplo 3: Las formulaciones encontradas en la tabla 2 se ensayaron en ratas Sprague-Dawley hembra a una dosis de 10 mg/kg. El tiempo de inyección fue 1 minuto. Todas las formulaciones preparadas tenían una concentración de propofol del 1% p/v, es decir, 10 mg/ml.

Tabla 3: Parámetros farmacodinámicos de Diprivan frente a tres formulaciones de micelas poliméricas de propofol en ratas Sprague-Dawley

Formulación (n = 5)	% de DLL	Inicio del sueño	Tiempo del primer movimiento (min ± Dev. Est.)	Tiempo del reflejo de enderezamiento (min ± Dev. Est.)	Tiempo de recuperación completa (min ± Dev. Est.)
Diprivan®	aprox. 7%	< 1 min	8 ± 3,4	10,4 ± 2,7	19,2 ± 3,3
FR041124-11	7%	< 1 min	8,7 ± 1,5	9,3 ± 1,5	17,7 ± 0,6
FR041124-21	10%	< 1 min	10,2 ± 2	10,4 ± 2,1	17,4 ± 2,7
FR041124-31	12%	< 1 min	9,8 ± 3,0	11,2 ± 1,9	18,2 ± 1,1

25 Los resultados del estudio anterior se ilustran en la figura 1 que es un estudio de sueño/recuperación tras la administración iv de 10 mg/kg de formulación de propofol en ratas (inicio del sueño en menos de 1 min).

30 Ejemplo 4: Se disuelve PVP-PDLLA (POLÍMERO 2) en agua a concentraciones entre 100 a 350 mg/ml. Se añade propofol a la solución de PVP-PDLLA y se mezcla hasta que se obtiene una solución homogénea. La solución se diluye después a una concentración del 1% p/v de propofol. Se ensayaron niveles de carga de fármaco del 7, 10 y 12%. Todas las soluciones se filtraron después usando filtros estériles de 0,2 µm y se congelaron en un baño de acetona/nieve carbónica antes de ser liofilizadas durante 48 horas. Se reconstituyeron tortas liofilizadas sólidas del 7, 10 y 12% añadiendo agua. Los niveles de carga de fármaco del 7 y 10% dieron soluciones homogéneas, mientras que el 12% dio una solución ligeramente opalescente (matriz azul débil). Todas fueron estables durante más de 8 horas, es decir, sin precipitación o separación de fases bajo observación visual.

35 Ejemplo 5: Se disuelve PVP-PDLLA (POLÍMERO 3) en agua a concentraciones entre 100 a 350 mg/ml. Se añade propofol a la solución de PVP-PDLLA y se mezcla hasta que se obtiene una solución homogénea. La solución se diluye después a una concentración del 1% p/v de propofol. Se ensayaron niveles de carga de fármaco del 7, 10 y 12%. Todas las soluciones se filtraron después usando filtros estériles de 0,2 µm y se congelaron en un baño de acetona/nieve carbónica antes de ser liofilizadas durante 48 horas. Se reconstituyeron tortas liofilizadas sólidas del 7, 10 y 12% añadiendo agua. Los niveles de carga de fármaco del 7 y 10% dieron soluciones homogéneas, mientras que el 12% dio una solución ligeramente opalescente (matriz azul débil). Todas fueron estables durante más de 8 horas, es decir, sin precipitación o separación de fases bajo observación visual.

40 Ejemplo 6: Se disuelve PVP-PDLLA (lote# POLÍMERO 2) en tampón fosfato de sodio pH 7,4. Se añade propofol a la solución de PVP-PDLLA y se mezcla hasta que se obtiene una solución homogénea. Se ensaya un nivel de carga de fármaco del 10%. Después se añade agua para obtener una concentración de propofol del 1% p/v y una concentración de tampón fosfato de sodio que varía desde 10 a 100 mM. Se obtuvieron la osmolalidad, el pH y el tamaño de partícula de las soluciones reconstituidas.

Tabla 4: pH, osmolalidad y tamaño de partícula como función de la concentración de tampón fosfato de sodio y tiempo

Conc. de tampón fosfato (mM)	Tiempo después de la reconstitución, horas	pH	Osmolalidad (mOSm)	Tamaño de partícula (nm)
aprox. 100	0	7,4	256	41
	aprox. 24	7,1	369	36
75	0	7,3	323	35
	aprox. 24	7,1	336	32
50	0	7,2	232	32
	aprox. 24	6,9	241	30
10	0	6,5	105	29
	aprox. 24	5,9	110	30

Ejemplo 7: Se disuelve PVP-PDLLA (POLÍMERO 1, POLÍMERO 2, POLÍMERO 3, POLÍMERO 4 y POLÍMERO 5) directamente en tampón fosfato de sodio 100 mM, pH 7,4, a concentraciones entre 100 a 350 mg/ml. Se añade propofol a la solución de PVP-PDLLA y se mezcla hasta que se obtiene una solución homogénea. La solución se diluye después hasta una concentración del 1% p/v de propofol y 70 mM de concentración de tampón fosfato de sodio. Se ensayaron niveles de carga de fármaco del 7, 10 y 12%. Todas las soluciones se filtraron después usando filtros estériles de 0,2 µm y se congelaron en un baño de acetona/nieve carbónica o en un congelador de -80°C durante al menos 4 horas antes de ser liofilizadas durante 48 horas. Se reconstituyeron tortas liofilizadas sólidas del 7, 10 y 12% añadiendo agua para inyección. Los niveles de carga de fármaco del 7 y 10% dieron soluciones homogéneas, mientras que el 12% dio una solución ligeramente opalescente (matriz azulado). Todas las soluciones reconstituidas fueron estables durante más de 24 horas, es decir, sin precipitación o separación de fases bajo observación visual. Las características de las muestras se pueden encontrar en las tablas 5, 6 y 7.

Tabla 5: Características de formulación para el POLÍMERO 3 a concentración de tampón fosfato de sodio 70 mM

	DLL (%)	pH	Osmolalidad mOsm	Tamaño de partícula ¹ (nm)	Conc de propofol ² (mg/ml)	%T (660 nm)
POLÍMERO 3	7	6,96	370	42 (100%)	10,1	99,0
POLÍMERO 3	10	7,05	292	39 (99,9%)	9,9	98,6
POLÍMERO 3	12	7,1	283	50 (99,3%)	9,8	97,5

Tabla 6: Características de formulación para el POLÍMERO 4 a concentración de tampón fosfato de sodio 70 mM

ID de muestra MT050816	DLL (%)	pH	Osmolalidad mOsm	Tamaño de partícula ¹ (nm)	Conc de propofol ² (mg/ml)	%T (660 nm)	Contenido en agua ³ (% p/p)
POLÍMERO 4	7	6,85	282	26,9 (100%)	10,1	99,6	0,7
POLÍMERO 4	10	6,94	243	26,1 (100%)	10,2	98,9	0,9
POLÍMERO 4	12	7,0	226	27,4 (100%)	10,0	99,1	0,9

Tabla 7: Características de formulación para el POLÍMERO 5 a concentración de tampón fosfato de sodio 70 mM

ID de muestra MT050816	DLL (%)	pH	Osmolalidad mOsm	Tamaño de partícula ¹ (nm)	Conc de propofol ² (mg/ml)	%T (660 nm)	Contenido en agua ³ (% p/p)
POLÍMERO 5	7	6,83	292	28,1 (100%)	9,8	98,7	0,6
POLÍMERO 5	10	6,93	248	29,5 (99,8%)	9,4	98,8	0,8
POLÍMERO 5	12	6,96	230	30,0 (99,0%)	8,7	96,6	0,9

¹Tamaño de partícula medido usando un medidor Malvern zeta. El tamaño se selecciona del pico principal de la señal de intensidad. Los porcentajes en paréntesis representan la fracción de volumen de micelas en ese pico principal.

²La concentración de propofol se determina por un método de HPLC.

³El contenido en agua se determina por titulación de Karl Fisher.

Ejemplo 8: Se disuelve PVP-PDLLA (POLÍMERO 4) directamente en tampón fosfato de sodio 100 mM, pH 7,4, a concentraciones entre 140 a 300 mg/ml, dependiendo del nivel de carga de fármaco. Una de las dos formulaciones con nivel de carga de fármaco del 10% se disolvió en agua. Se añade propofol a las soluciones de PVP-PDLLA y se mezcla hasta que se obtienen soluciones homogéneas. Las soluciones se diluyen después hasta una concentración del 1% p/v de propofol y 70 mM de concentración de tampón fosfato de sodio. Se ensayaron niveles de carga de fármaco del 7, 10 y 12%. Todas las soluciones se filtraron después usando filtros estériles de 0,2 µm y se congelaron en un congelador de -80°C durante al menos 4 horas antes de ser liofilizadas durante 48 horas. Se reconstituyeron tortas liofilizadas sólidas del 7, 10 y 12% añadiendo agua para inyección, excepto para una formulación que no contenía tampón fosfato que se reconstituyó en dextrosa al 5%. Todas las soluciones reconstituidas fueron estables durante más de 24 horas, es decir, sin precipitación o separación de fases bajo observación visual.

Ejemplo 9: In vivo 002. Usando las formulaciones de propofol-PM presentadas en el ejemplo 8 y Diprivan® (formulación comercial de propofol al 1%), se realizó un estudio farmacodinámico. Los objetivos de este estudio eran:

1. Evaluar el efecto farmacodinámico de cambiar el peso molecular de PVP-PDLLA en la formulación
2. Evaluar los cambios en los parámetros farmacodinámicos cuando se usa un tampón fosfato de sodio para controlar el pH y la osmolalidad
3. Comparar los resultados

Las formulaciones sólidas liofilizadas de propofol-PM se reconstituyeron a una solución homogénea añadiendo agua para inyección (WFI) o dextrosa al 5% para inyección (muestra MT050816-3). La concentración final de propofol en las soluciones es del 1%, equivalente a la formulación comercial Diprivan®. Se inyectaron ratas Sprague Dawley hembra con una dosis en embolada de 10 mg/kg en 60 segundos. Se midieron después los parámetros farmacodinámicos. Las tablas 8 y 9 presentan las características seleccionadas y los parámetros de interés.

Para una comparación de un tiempo para el reflejo de enderezamiento medido en el estudio *in vivo* 002 y el de sueño/recuperación *in vivo* 001, se hace referencia a la figura 2.

Tabla 8: Composiciones de formulación propofol-PM internas que se van a ensayar en el segundo estudio farmacodinámico

Lote#	Lote de polímero#	% p/p de DLL*	Concentración final de tampón fosfato (mM)	Reconstitución			Conc. de propofol (mg/ml)
				Medio	Velocidad	%T (660nm)	
MT050816-1	POLÍMERO 4	7%	70	WFI	< 1min	99,6	10,2
MT050816-2	POLÍMERO 4	10%	70	WFI	< 1min	98,9	10,46
MT050816-3	POLÍMERO 4	10%	0	Dextrosa al 5%	< 1min	98,9	9,9
MT050816-4	POLÍMERO 4	12%	70	WFI	< 1min	99,1	10,26

*Todos los porcentajes en partes de carga de fármaco descritos en el presente documento son peso por peso unidad (p/p), en el que el peso en el denominador representa el peso total de la formulación (polímero y fármaco, excluyendo los excipientes tamponantes).

Tabla 9: Composiciones de formulación propofol-PM internas que se van a ensayar en el segundo estudio farmacodinámico: Características y resultados

Formulación (n = 5)	%DLL	Tamaño de micela* (nm) (% de volumen)	pH	Osmolalidad mOsm	%T (660 nm)	RESULTADOS	
						Inicio del sueño	Tiempo de reflejo de enderezamiento (min ± des. est.)
Diprivan®	aprox. 7%	ND	7	311	ND	< 1min	10,4 ± 3,3
MT050816-1	7%	30,3 (100)	6,86	284	99,6	< 1min	11,6 ± 1,7
MT050816-2	10%	31,5 (100)	6,95	240	98,9	< 1min	10,4 ± 2,9
MT050816-3	10% (sin TF)	37,6 (99,5)	3,32	315	98,9	< 1min	10,4 ± 1,7
MT050816-4	12%	32,8 (99,5)	7,02	224	99,1	< 1min	10,3 ± 1,3

*Tamaño de partícula medido usando un medidor Malvern zeta. El tamaño se selecciona del pico principal de la señal de intensidad. Los porcentajes en paréntesis representan la fracción de volumen de micelas en ese pico principal.

Ejemplo 10: In vivo 003. Usando las formulaciones preparadas según el protocolo en el ejemplo 8, se realizaron estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en ratas Sprague-Dawley macho. Las formulaciones ensayadas y el diseño del estudio farmacocinético, que incluía Diprivan®, se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 10: Grupos farmacocinéticos y detalles

Grupo	Formulación	Dosis (mg/kg)	Volumen de dosis (ml/kg)	Tiempo de inyección (seg)	Número de animales	Matriz
1	Diprivan®	10	1	30	5	Sangre
2					5	Plasma
3	Propofol-PM	10	1	30	5	Sangre
4					5	Plasma
5	Propofol-PM (10% p/p)	10	1	30	5	Sangre
6					5	Plasma
7	Propofol-PM (12% p/p)	10	1	30	5	Sangre
8					5	Plasma

Se usaron cuarenta ratas Sprague-Dawley macho (300-325 g) para determinar las propiedades farmacocinéticas. Los animales se distribuyeron por igual en cuatro grupos (n = 5) A, B, C y D correspondientes a los cuatro tratamientos, Diprivan®, Propofol-PM 7%, 10% y 12% (p/p).

5 Tabla 11: Resumen de parámetros farmacocinéticos promedio para propofol en sangre para Diprivan® y formulaciones de PPF-PM

Parámetros PK	Unidades	Diprivan®	PPF-PM 7%	PPF-PM 10%	PPF-PM 12%
C _{max}	µg/ml	18,65	14,4*	19,1	19,0
C ₀	µg/ml	20,4	14,1	21,7	18,5
AUC t	µg·min/ml	262,3	246,6	255,6	258,1
AUC inf	µg·min/ml	301,1	271,5	272,8	282,9
CL	ml/min/kg	31,3	28,4	22,5	25,4
MRT	min	34,1	39,6	37,1	36,6
T _{1/2}	min	28,6	22,5	20,0	22,9
T _{1/2} α	min	3,1	2,6	2,9	3,0
T _{1/2} β	min	40,9	24,7	37,8	26,0
λ ₁	/min	0,262	0,303	0,349	0,245
λ ₂	ml/kg	0,024	0,032	0,027	0,028
V ₁	µg/ml	447,8	608,5	400,1	452,6
V _{ss}	µg/ml	1347,9	1119,0	833,0	921,7

* p < 0,05

10 Tabla 12: Resumen de parámetros farmacocinéticos plasmáticos promedio para Diprivan y formulaciones de PPF-PM

Parámetros PK	Unidades	Diprivan®	PPF-PM 7%	PPF-PM 10%	PPF-PM 12%
C _{max}	µg/ml	11,7	6,0***	7,6	6,1***
C ₀	µg/ml	12,4	6,2	6,6	6,8
AUC t	µg·min/ml	126,5	77,3****	84,2***	76,7****
AUC inf	µg·min/ml	132,8	87,2***	89,2****	85,4***
CL	ml/min/kg	19,2	27,2***	21,9	28,3
MRT	min	77,1	122,5***	113,0****	130,9**
T _{1/2}	min	17,5	23,8****	19,5	26,1
T _{1/2} α	min	1,4	3,5*	2,0	3,1
T _{1/2} β	min	16,6	38,7	20,3	32,2*
λ ₁	/min	0,508	0,243***	0,432	0,287*
λ ₂	ml/kg	0,042	0,024***	0,038	0,024****
V ₁	µg/ml	626,0	1875,0****	1052,9*	1622,0****
V _{ss}	µg/ml	1467,5	3293,3****	2481,9***	3632,1****

* p < 0,05 ** p < 0,03 *** p < 0,02 **** p < 0,01

15 Tabla 13: Coeficiente de reparto promedio (Kp GR:Plasma) de propofol en sangre después de una única dosis intravenosa (diana 10 mg/ml) de Diprivan® y 3 formulaciones de PPF-PM (7, 10 y 12%)

Tiempo (min)	Kp Diprivan®	Kp PPF-PM 7%	Kp PPF-PM 10%	Kp PPF-PM 12%
1	8,5	10,4	14,0	15,7
3	7,6	9,9	12,0	11,3
5	6,4	5,8	9,8	10,5
7,5	5,6	5,9	5,9	7,0
10	3,7	4,2	4,2	5,7
15	2,1	4,1	3,9	3,2
30	2,2	2,7	2,1	2,5
60	1,1	0,9	0,6	0,7
75	0,8	0,5	0,5	0,6

20 Ejemplo 11: Se disolvió PVP-PDLLA (POLÍMERO 1) directamente en agua a concentraciones entre 140 y 350 mg/ml. Se añade propofol a la solución de PVP-PDLLA y se mezcla hasta que se obtiene una solución homogénea. La solución se diluye después a una concentración del 1% p/v de propofol (niveles de carga de fármaco del 7%, 9%, 10% y 12%). Las soluciones se filtraron después usando filtros estériles de 0,2 µm y se congelaron en baño de etanol/nieve carbónica antes de ser liofilizadas durante 48 horas. Las tortas sólidas liofilizadas se reconstituyeron añadiendo dextrosa estéril al 5% para inyección para dar una concentración de propofol del 1% p/v (10 mg/ml). Se midieron entonces las distribuciones de tamaño de las micelas a concentraciones de propofol del 1% p/v y del 0,1% p/v para evaluar el efecto de la dilución. Al 0,01% p/v (dilución 1/100), la señal de dispersión de luz era muy débil por razones obvias. La muestra de nivel de carga de fármaco al 7% fue la única medida a concentración de propofol del 0,01%.

25

Todas las soluciones fueron estables visualmente y no se observó separación de fases o precipitación tras la dilución. Las características de estas formulaciones se presentan en la tabla a continuación.

Tabla 14: Características y tamaño de partícula y estabilidad de formulaciones de micelas poliméricas de propofol tras la dilución

ID de muestra POLÍMERO 1	DLL (%)	Medio de dilución	Tamaño de micela (nm)		
			PPF al 1% p/v	al 0,1% p/v	al 0,01% p/v
FR041124	7	Dextrosa al 5%	23 (99,4%)	23 (99,4%)	18 (100%)
DLG041123	9	Dextrosa al 5%	24 (99,6%)	24 (99,9%)	ND
DLG041123	10	Dextrosa al 5%	24 (99,5%)	25 (99,6%)	ND
DLG041123	12	Dextrosa al 5%	26 (97%)	30 (98,6%)	ND

Ejemplo 12: Estudio de crecimiento microbiano. Se reconstituyeron formulaciones preparadas según el ejemplo 2 en tres medios diferentes (agua para inyección, dextrosa al 5%, y solución salina al 0,9%) se inocularon con 4 cepas de bacterias diferentes. Además, los medios de reconstitución solos (solución salina, dextrosa al 5% y agua para inyección) y las soluciones de polímero sin ningún propofol en los tres medios de reconstitución diferente también se inocularon para comparación. Se añadieron 1×10^4 ufc/ml a cada uno de los artículos ensayados (soluciones, formulaciones, medios). También se inoculó emulsión de Diprivan® para comparación. Las características de las soluciones de polímero y formulaciones siguen (tabla) y los resultados gráficos sobre la proliferación microbiana en diferentes pruebas se presentan posteriormente.

Tabla 15: Características de formulación y soluciones de polímero ensayadas para el estudio de crecimiento microbiano

Formulación POLÍMERO 1	Propofol DLL (%)	Reconstitución			
		Medio	Tiempo	Claridad	Conc. (mg/ml)
PVP-PLA	0	WFI	< 30 seg	Clara	0
PVP-PLA	0	D5W	< 30 seg	Clara	0
PVP-PLA	0	Sol. salina al 0,9%	< 30 seg	Clara	0
PPF-PM	10	WFI	< 30 seg	Clara	9,56
PPF-PM	10	D5W	< 30 seg	Clara	9,72
PPF-PM	10	Sol. salina al 0,9%	< 30 seg	Clara	9,89

Los resultados del estudio del crecimiento microbiano indican que las soluciones de PVP-PLA (que no contienen propofol) la mayoría de las veces no son significativamente diferentes que la proliferación observada en los medios de reconstitución (agua para inyección, WFI, solución salina al 0,9% y dextrosa al 5%) solos. La adición de propofol para formar las formulaciones de micelas poliméricas de propofol (PPF-PM) demuestra que la propiedad bactericida intrínseca de propofol es activa en destruir todas las bacterias inoculadas, independiente del medio de reconstitución o el polímero. Diprivan® como se muestra el mayor apoyo al crecimiento microbiano en todos los casos.

Figuras 7-18: Perfil de tiempo del crecimiento microbiano de soluciones de polímero (PVP-PLA), formulaciones de micelas poliméricas de propofol (PPF-PM), Diprivan® y medios de reconstitución para todas las 4 cepas de bacterias ensayadas.

Ejemplo 12: Se disuelve PVP-PDLLA (POLÍMERO 4) directamente en tampón fosfato de sodio 100 mM, pH 7,4. Se añade propofol a la solución y se mezcla. Una vez se obtiene la solución transparente, la solución se diluye a una concentración de propofol al 1% p/v y una concentración final de tampón de 75 mM. Las soluciones se liofilizaron después. Las tortas liofilizadas se reconstituyeron después directamente con soluciones de lidocaína al 2%, 1% y 0,2%. El tamaño de partícula y el pH de las soluciones se midieron a diario durante un periodo de 5 días.

Ejemplo 13. También se han cargado con éxito otros dos agentes líquidos biológicamente activos en micelas de PVP-PLA usando el mismo procedimiento. Se añadieron 2-fenoxietanol (50 mg/ml) y quinaldina (10 mg/ml) a soluciones acuosas de PVP-PLA (90 mg/ml) que contenían 75 mM (concentración final) de tampón fosfato de sodio (pH 7,4). Las soluciones transparentes se diluyeron a una concentración adecuada para medidas de absorbancia de UV antes de la congelación y liofilización. El liofilizado resultante se reconstituyó después por adición de agua a aproximadamente la misma concentración, es decir, 50 mg/ml para 2-fenoxietanol y 10 mg/ml para quinaldina. Se obtuvieron soluciones transparentes. Después se midió la absorbancia UV para evaluar la presencia de los dos fármacos. Los resultados a continuación indican que los dos líquidos biológicamente activos se retuvieron en las micelas de PVP-PLA.

Tabla 16. Formulación 1: 2-fenoxietanol (concentración final del fármaco = 50 mg/ml)

Formulación 1	Abs (228 nm)
Antes de liofilizar	0,76040
Después de la reconstitución	0,62017

ES 2 764 991 T3

La formulación 1 se diluyó con agua USP a una concentración de 0,5 mg/ml para medida de UV.

Tabla 17. Formulación 2: Quinaldina (concentración final del fármaco = 10 mg/ml)

5

Formulación 2	Abs (225 nm)
Antes de liofilizar	2,08290
Después de la reconstitución	1,72110

La formulación 2 se diluyó con agua USP a una concentración de 0,1 mg/ml para medida de UV.

REIVINDICACIONES

1. Un producto sólido adecuado para la reconstitución a una a una solución esencialmente transparente estable tras la adición de una solvente acuoso reconstituyente al mismo, dicho producto sólido comprende una mezcla estrecha de al menos un agente estabilizante, en donde dicho agente estabilizante comprende un agente dispersante que es un copolímero anfifílico que es un polímero en bloque lineal, ramificado o con forma de estrella que incluye una parte hidrofílica que comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en poli(óxido de etileno), poli(N-vinilpirrolidona), poli(N-2-hidroxiopropilmetacrilamida), poli(2-etil-2-oxazolona), poli(glicidol), poli(2-hidroxiethylmetacrilato), poli(alcohol vinílico), derivados de ácido polimetacrílico, poli(vinilpiridinio), poli(metacrilato de (amonio alquilo)), poli(metacrilato de (aminoalquilo)) y combinaciones y derivados de los mismos; y un segmento hidrofóbico seleccionado del grupo que comprende un poli(éster), poli(ortoéster), poli(amida), poli(éster-amida), poli(anhidrido), poli(óxido de propileno), poli(tetrahidrofurano) y combinaciones de los mismos;

y

 al menos un agente líquido biológicamente activo cargado en el agente estabilizante, de tal manera que el agente líquido biológicamente activo está estrechamente asociado con el agente estabilizante en un producto sustancialmente sólido, en donde dicho agente líquido biológicamente activo es propofol; mediante lo cual tras la hidratación con un solvente acuoso o solución reconstituyente, dicho producto sólido forma dicha solución esencialmente transparente estable en la que dicho al menos un agente biológicamente activo está presente como nanodispersiones o micelas estables cargadas con dicho al menos un agente biológicamente activo.
2. El producto sólido según la reivindicación 1, que comprende de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 25% p/p de dicho agente biológicamente activo.
3. El producto sólido según la reivindicación 2, que comprende de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 12% de dicho agente biológicamente activo.
4. El producto sólido según la reivindicación 1, que se obtiene por liofilización o secado por rociado de una mezcla de dicho al menos un agente estabilizante, dicho al menos un agente biológicamente activo y al menos un solvente para el mismo.
5. El producto sólido según la reivindicación 1, en donde dicho agente estabilizante se selecciona del grupo que consiste en agentes dispersantes y tensioactivos.
6. El producto sólido según la reivindicación 1, en donde dicho segmento hidrofóbico comprende un poli(éster) seleccionado del grupo que consiste en poli(ϵ -caprolactona), poli(lactida), poli(glicolida), poli(lactida-co-glicolida), poli(hidroxil-alcanoatos), poli(ácido β -málico), y derivados de los mismos.
7. El producto sólido según la reivindicación 1, en donde dicho copolímero de anfifílico consiste en PVP-PDLLA.
8. El producto sólido según la reivindicación 1, en donde dicho agente estabilizante comprende un tensioactivo.
9. El producto sólido según la reivindicación 8, en donde dicho tensioactivo se selecciona del grupo que comprende laurilsulfato, cloruro de hexadecil piridinio, polisorbatos, sorbitanos, éteres alquílicos de poli(oxietileno), ésteres alquílicos de poli(oxietileno) y combinaciones de los mismos.
10. El producto sólido según la reivindicación 4, en donde dicho solvente se selecciona del grupo que consiste en agua, t-butanol, n-butanol, dioxano, piridina, pirimidina, piperidina, tampón fosfato de sodio pH 7,4 y mezclas de los mismos.
11. El producto sólido según la reivindicación 10, en donde dicho solvente comprende agua.
12. Un proceso para la producción de un producto sólido adecuado para la reconstitución a una a una solución transparente estable tras la adición de una solución acuosa al mismo, que comprende

formar una primera mezcla que comprende una solución de al menos un agente estabilizante, en donde dicho agente estabilizante comprende un agente dispersante que es un copolímero anfifílico que es un polímero en bloque lineal, ramificado o con forma de estrella que incluye una parte hidrofílica que comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en poli(óxido de etileno), poli(N-vinilpirrolidona), poli(N-2-hidroxiopropilmetacrilamida), poli(2-etil-2-oxazolona), poli(glicidol), poli(2-hidroxiethylmetacrilato), poli(alcohol vinílico), derivados de ácido polimetacrílico, poli(vinilpiridinio), poli(metacrilato de (amonio alquilo)), poli(metacrilato de (aminoalquilo)) y combinaciones y derivados de los mismos; y un segmento hidrofóbico seleccionado del grupo que comprende un poli(éster), poli(ortoéster), poli(amida), poli(éster-amida), poli(anhidrido), poli(óxido de propileno), poli(tetrahidrofurano) y combinaciones de los mismos, y al menos un solvente, en condiciones para alcanzar la formación de micelas o nanodispersión;

añadir al menos un agente líquido biológicamente activo a la primera mezcla de tal manera que se cargue la micela o nanodispersión con el mismo y formar una segunda mezcla, en donde dicho agente líquido biológicamente activo es propofol; y

- 5 tratar la segunda mezcla en condiciones eficaces para eliminar dicho solvente de la misma mientras se forma un producto sustancialmente sólido que contiene dicho agente líquido biológicamente activo estrechamente asociado con dicho agente estabilizante, dicho producto sólido tras la hidratación es capaz de formar una solución transparente estable en la que dicho al menos un agente biológicamente activo está presente como una nanodispersión o micela cargada con el al menos un agente biológicamente activo.
- 10 13. Un proceso para la producción de una nanodispersión estabilizada o micela cargada que contiene un agente líquido biológicamente activo que comprende hidratar el producto sólido como se ha definido en la reivindicación 1, en condiciones para proporcionar dichas nanodispersiones estabilizadas o micela cargada.
- 15 14. El proceso según la reivindicación 12, que comprende añadir al menos un aditivo a dicha primera y/o segunda mezcla.
- 15 15. El proceso según la reivindicación 12, que comprende filtrar dicha solución para dar un filtrado estéril.
- 20 16. El proceso según la reivindicación 12, en donde dicho solvente se selecciona del grupo que consiste en agua, t-butanol, n-butanol, dioxano, piridina, pirimidina, piperidina, tampón fosfato de sodio pH 7,4 y mezclas de los mismos.
- 25 17. El proceso según la reivindicación 16, en donde dicho solvente consiste en agua.
- 30 18. El proceso según la reivindicación 13, en donde dicha etapa de hidratación incluye combinar dicho producto sólido con una cantidad suficiente de agua, solución salina o solución de dextrosa.
- 30 19. El proceso según la reivindicación 14, en donde dicho aditivo es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un tampón, un crioprotector, un lioprotector, un agente de aumento de volumen, poli(vinilpirrolidona), poli(etilenglicol), lactosa, trehalosa, manitol, sacáridos, aminoácidos solubles en dicho solvente, o combinaciones de los mismos.
- 35 20. El proceso según la reivindicación 12, en donde dicha etapa de formación incluye además al menos un medio de aumento de disolución seleccionado del grupo que consiste en sonicación, agitación con vórtex y calentamiento.
- 40 21. El proceso según la reivindicación 12, que comprende añadir entre aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 15% p/v de dicho agente líquido biológicamente activo a dicha primera mezcla.
- 40 22. El proceso según la reivindicación 21, que comprende añadir entre aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10% p/v de dicho agente líquido biológicamente activo a dicha primera mezcla.
- 45 23. Un líquido transparente que consiste en una nanodispersión o micela estable que comprende un solvente de hidratación y el producto sólido como se ha definido en la reivindicación 1.
- 50 24. Un líquido transparente que consiste en una nanodispersión o micela estable que comprende un solvente de hidratación y el producto sólido como se ha definido en la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento médico que comprende administrar a un paciente el dicho líquido transparente.

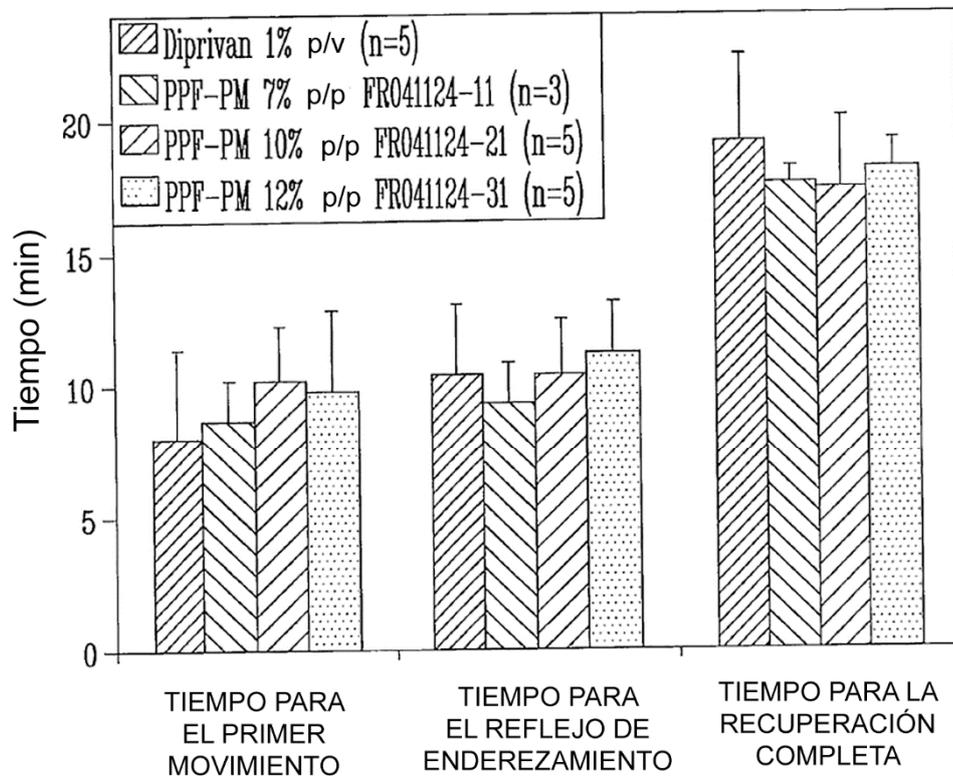


Fig-1

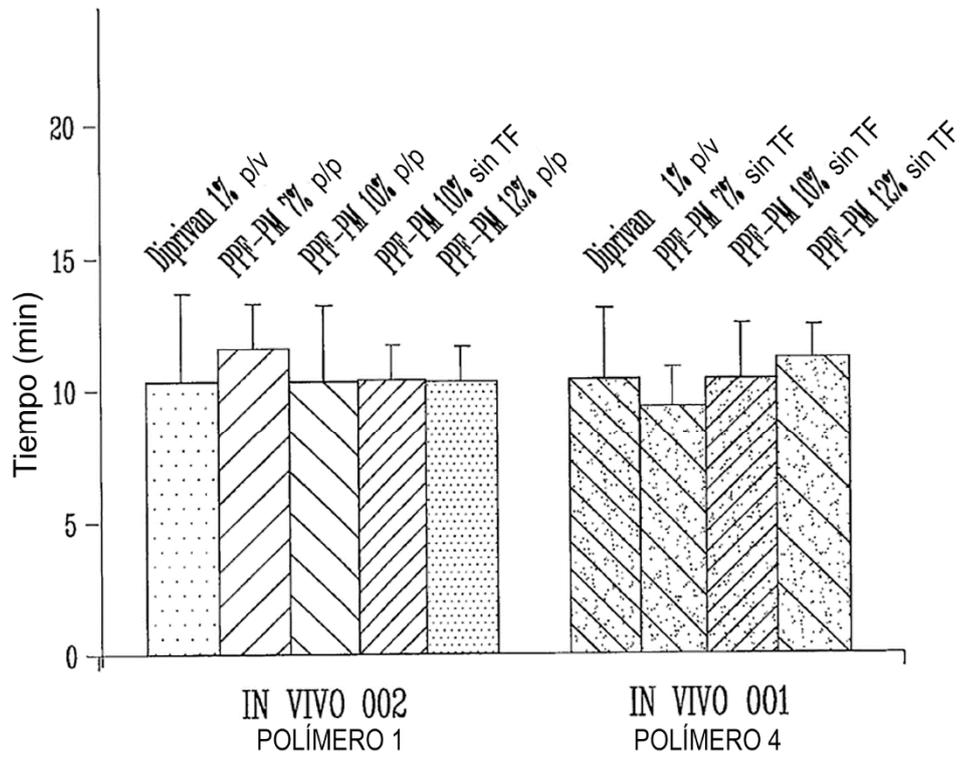


Fig-2

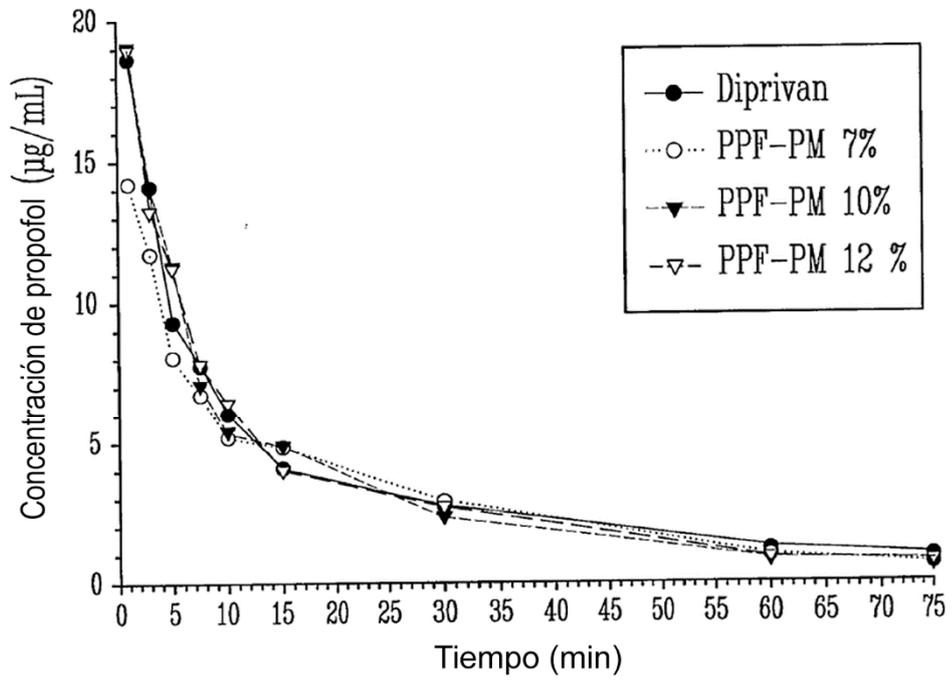


Fig-3

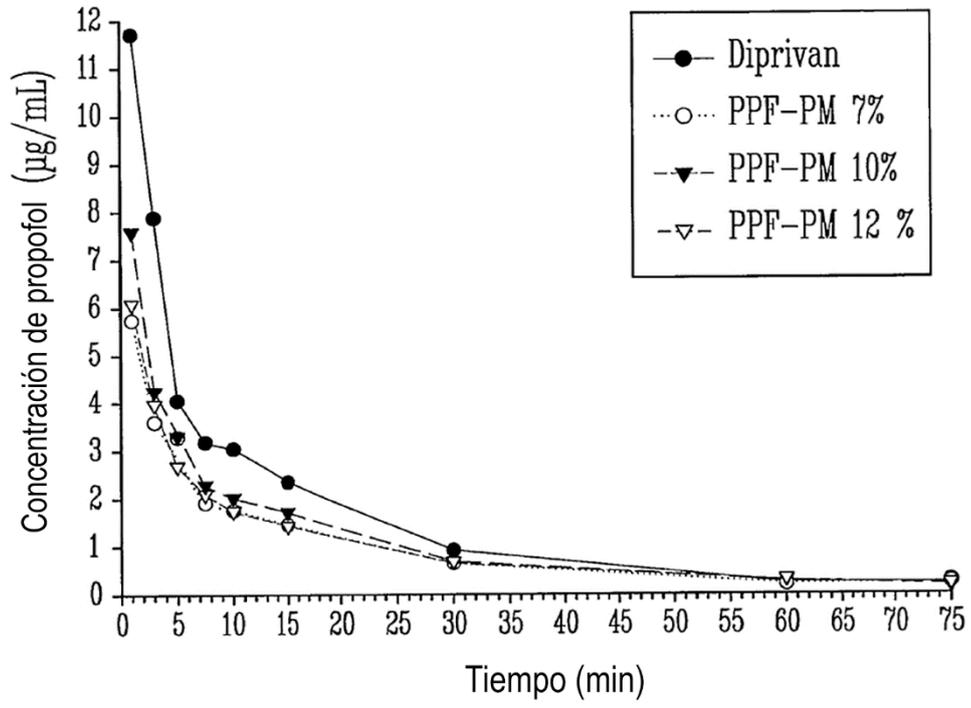


Fig-4

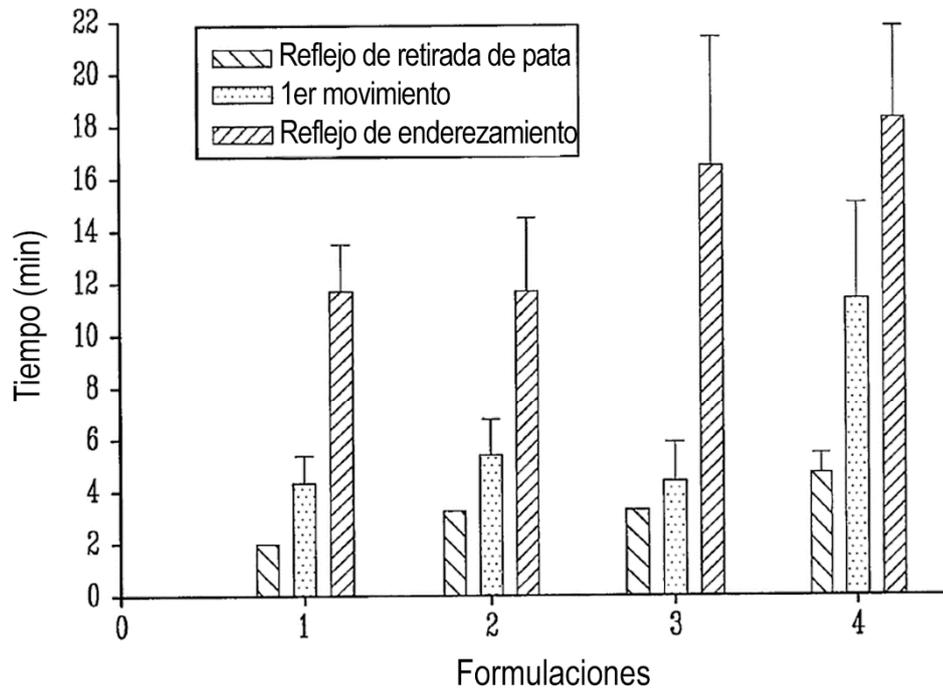


Fig-5

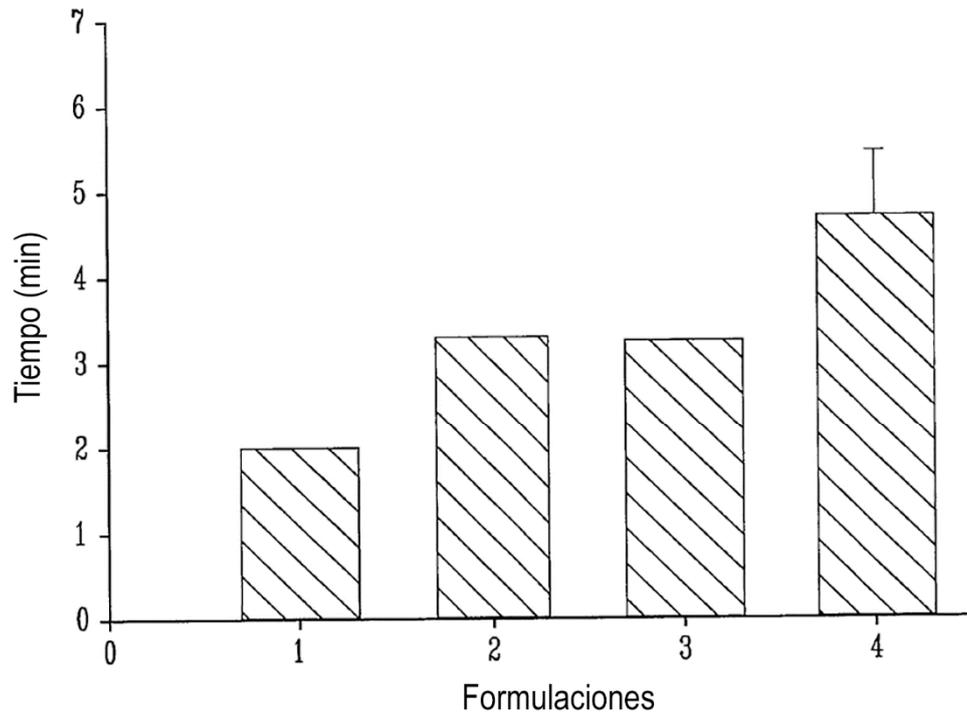


Fig- 6

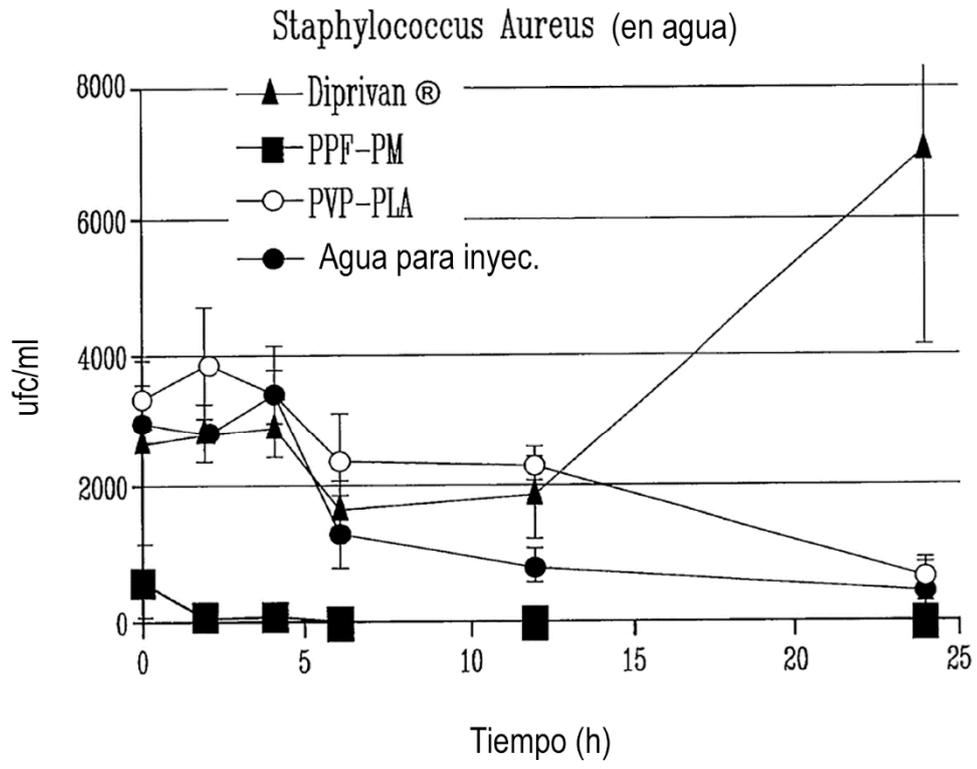


Fig-7

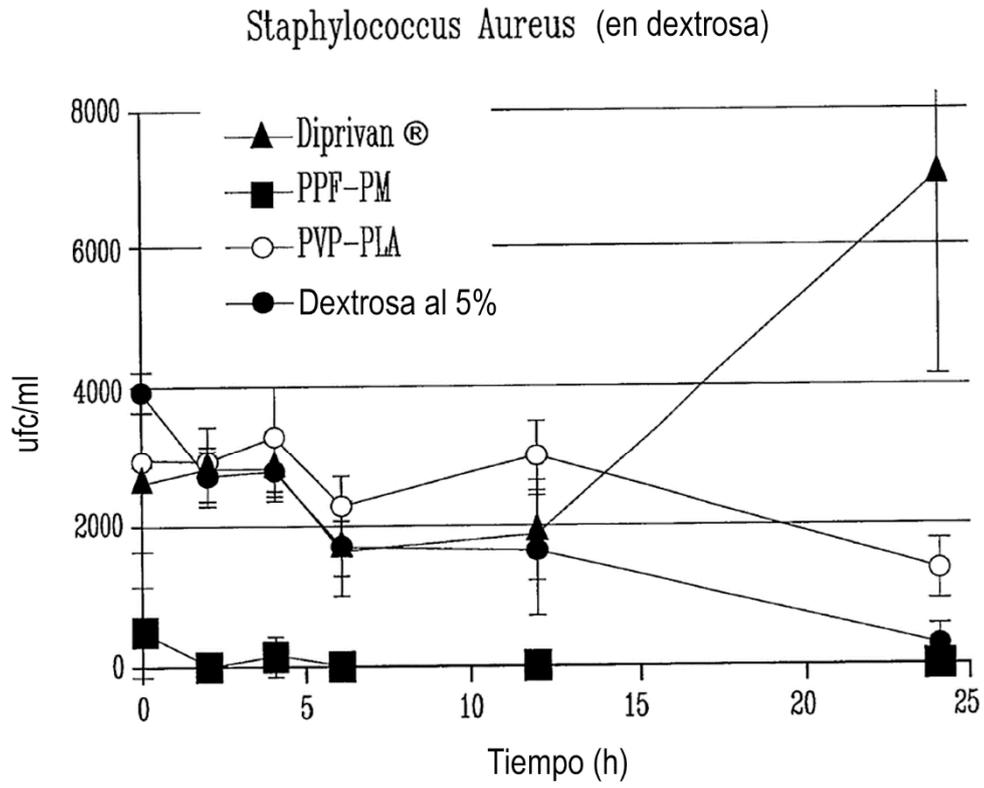


Fig- 8

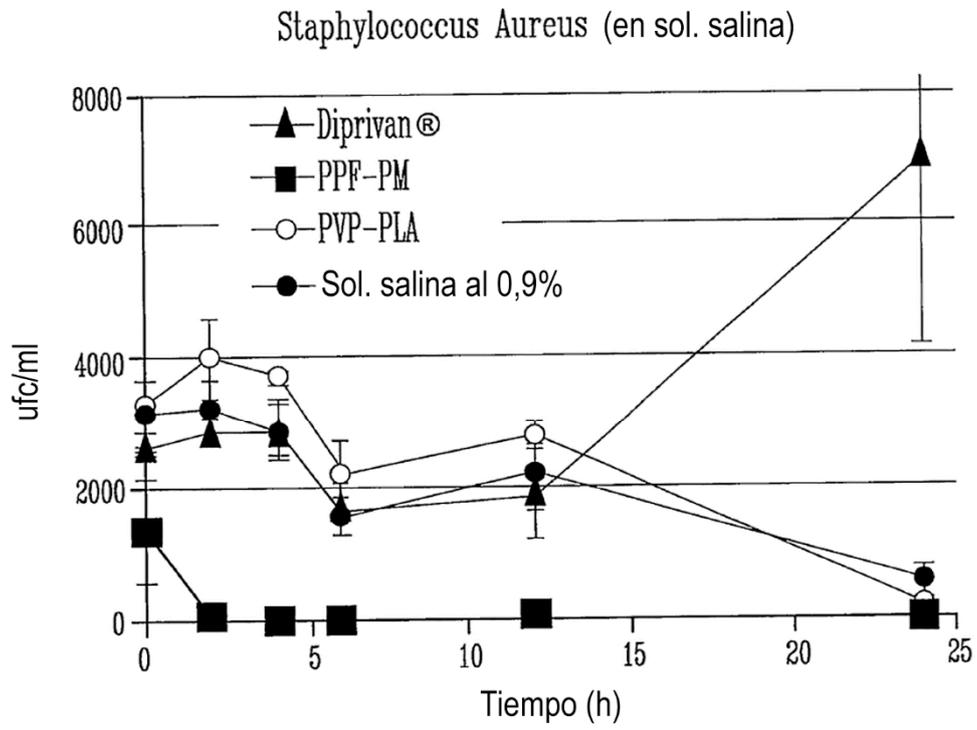


Fig-9

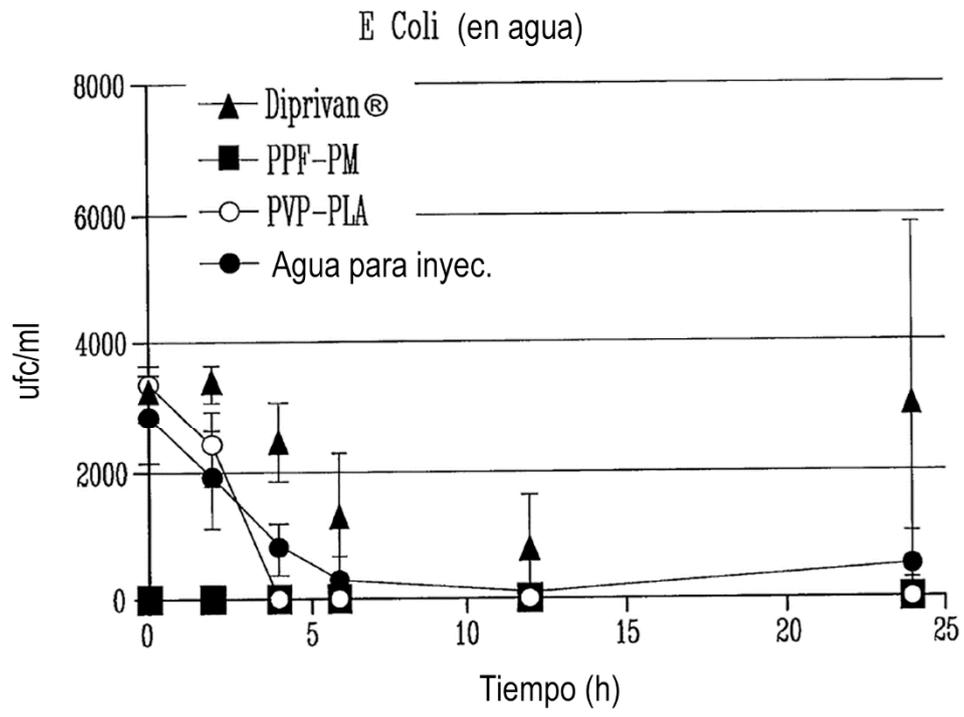


Fig-10

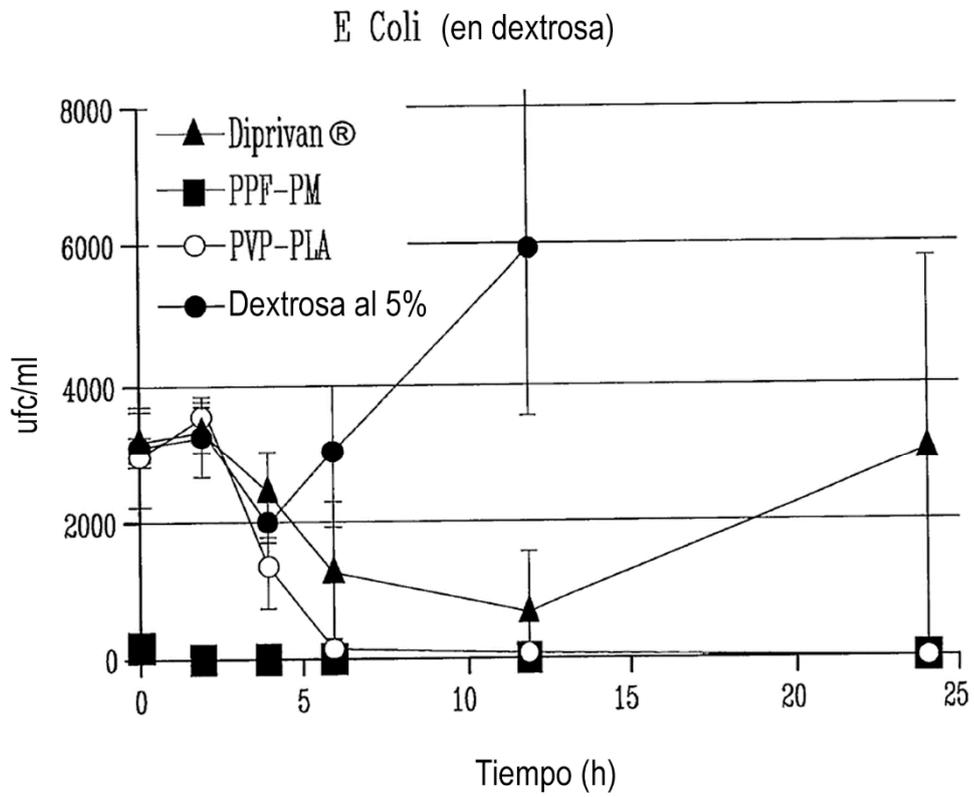


Fig-11

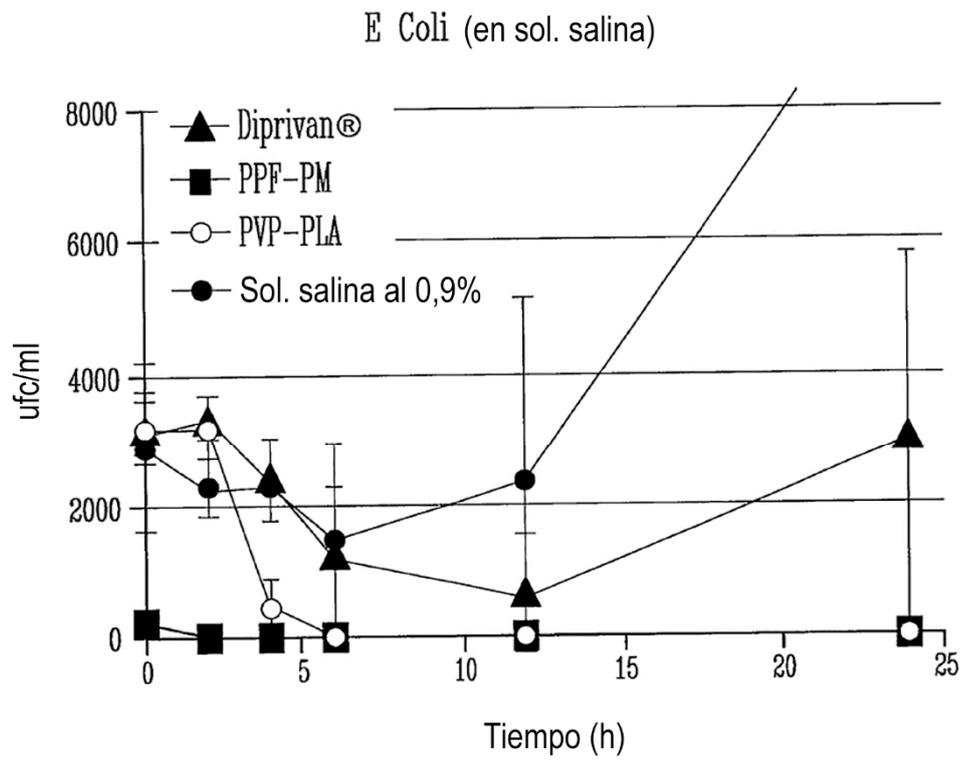


Fig-12

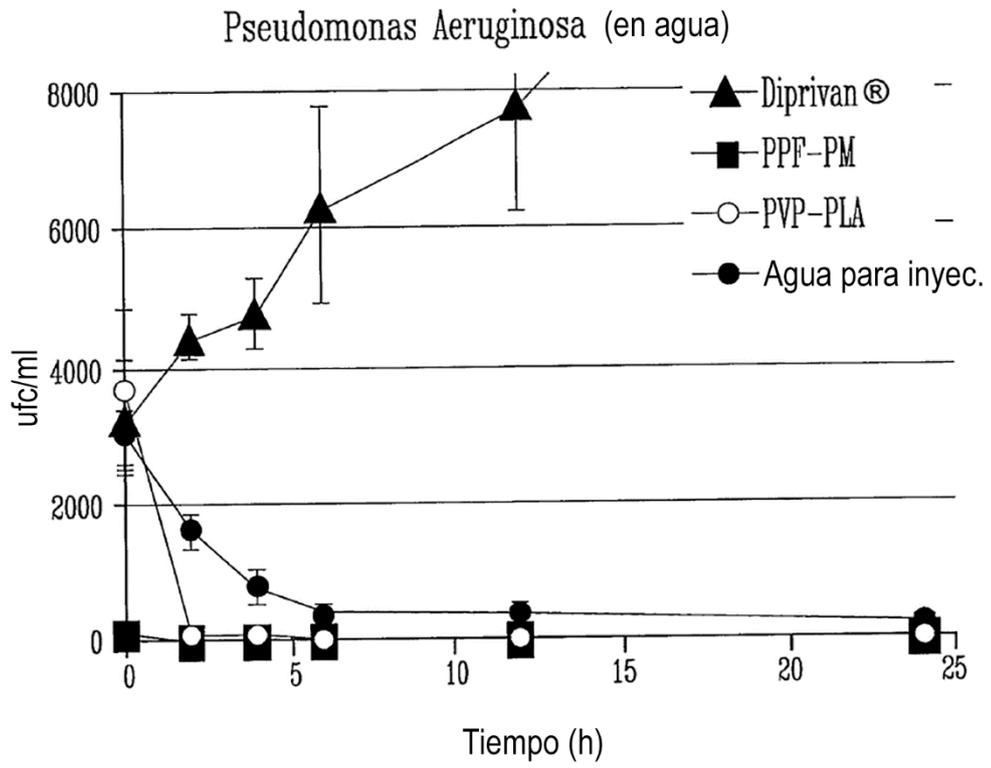


Fig-13

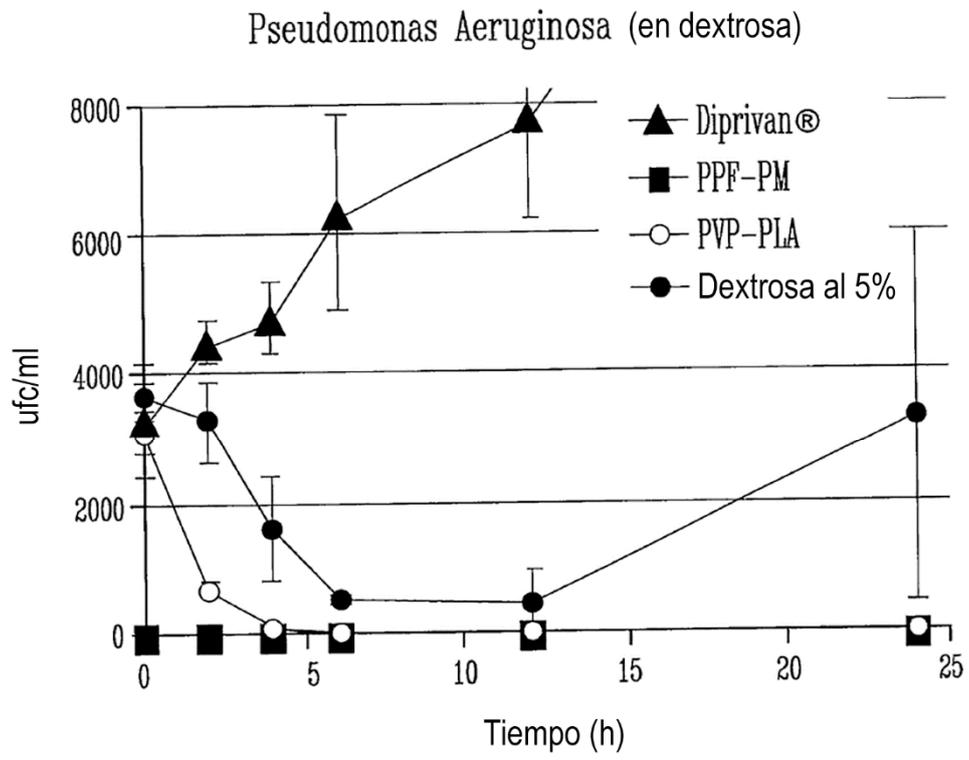


Fig-14

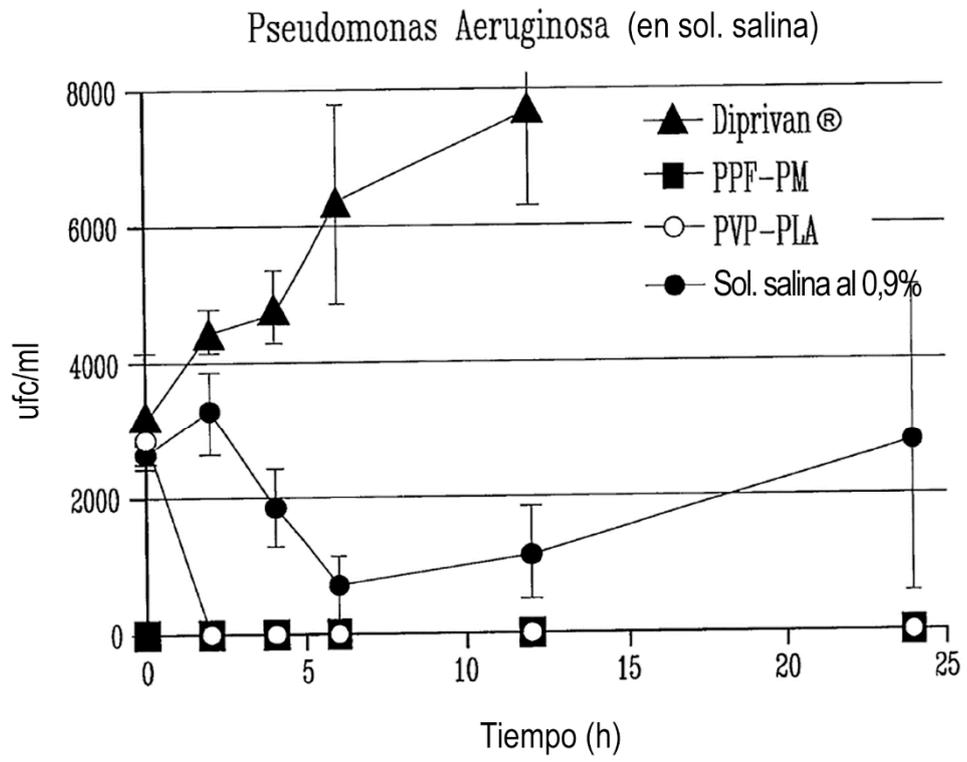


Fig-15

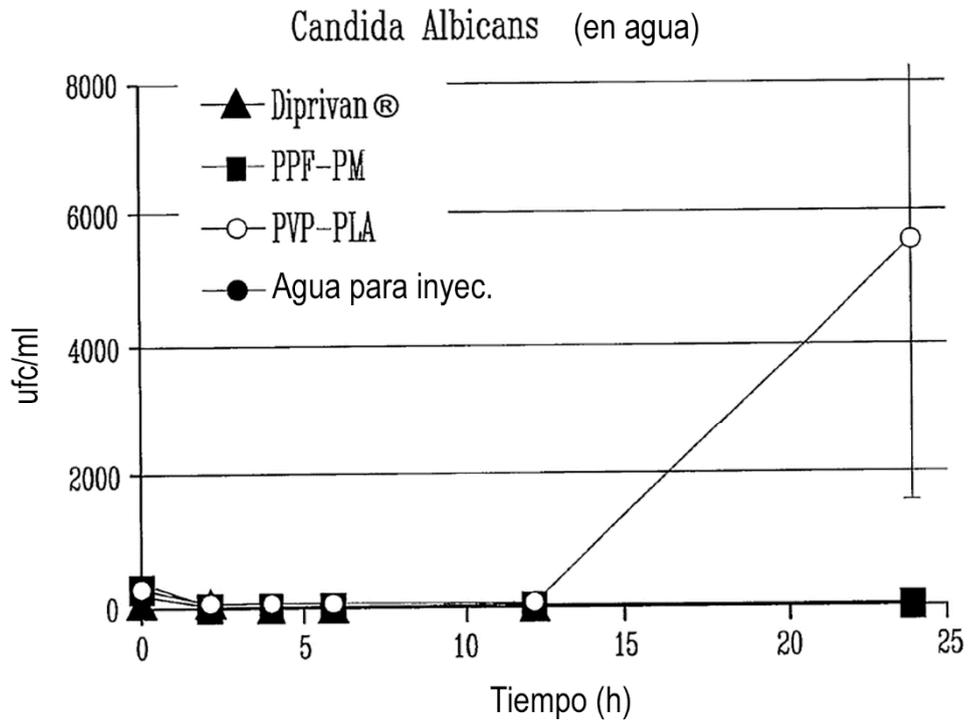


Fig-16

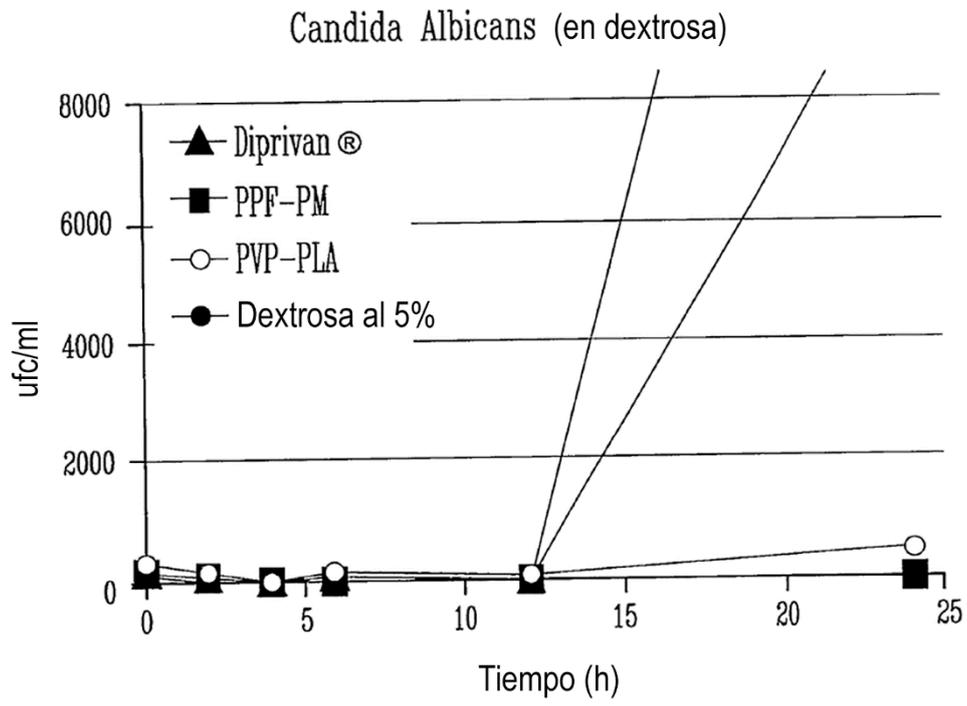


Fig-17

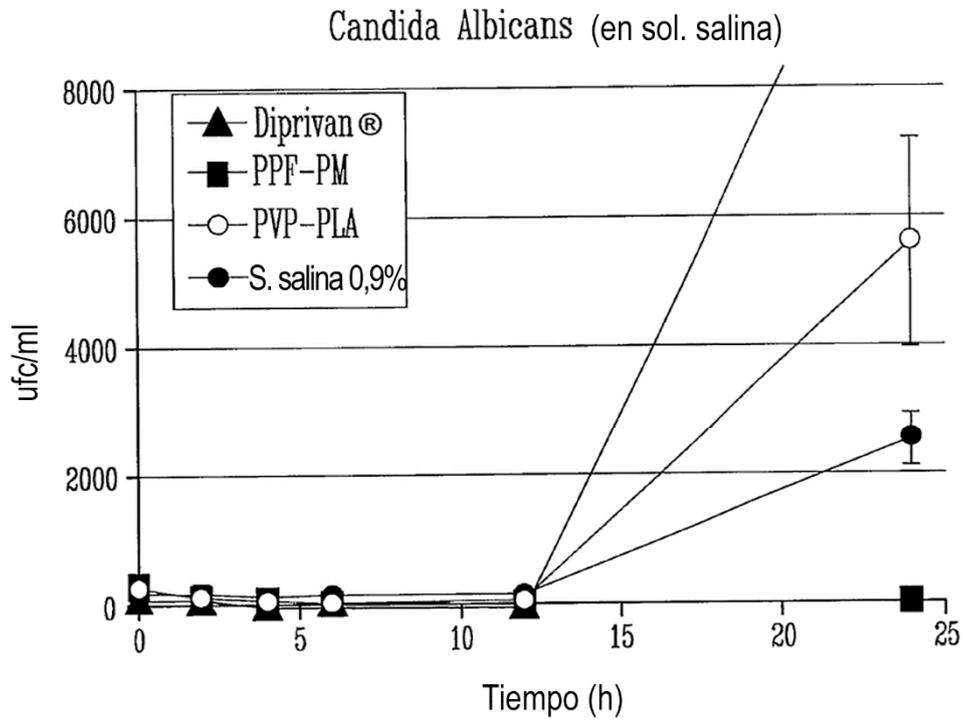


FIG-18

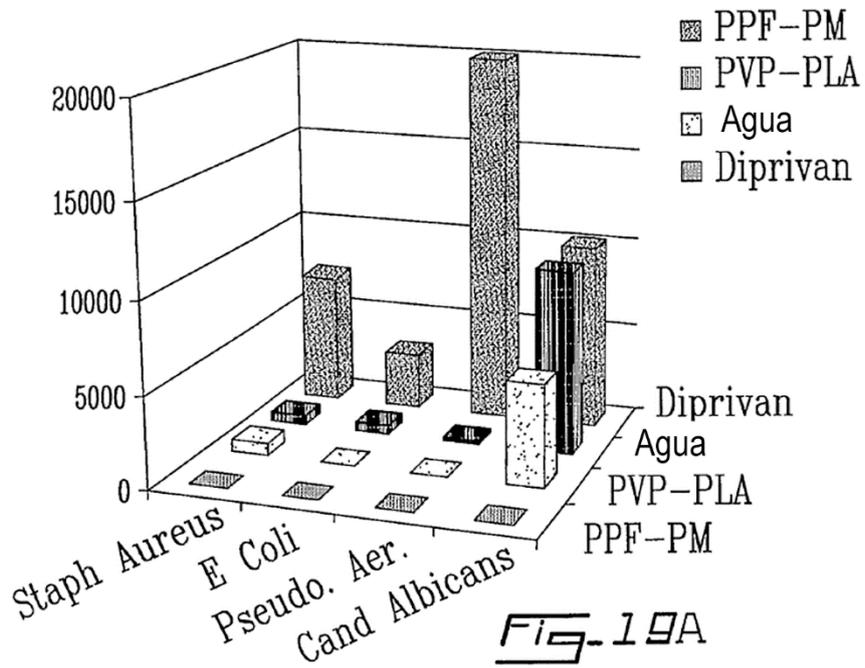


Fig. 19A

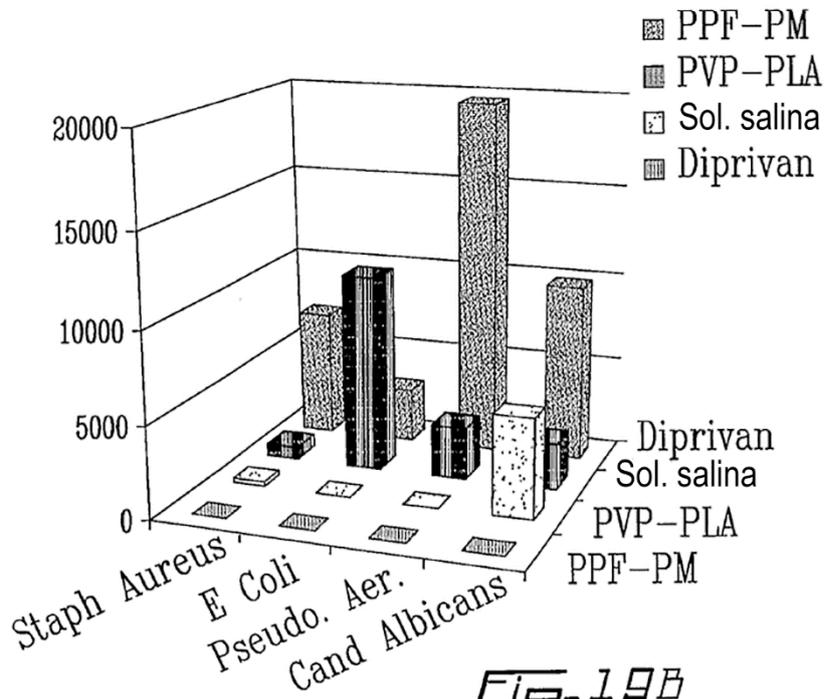


Fig. 19B

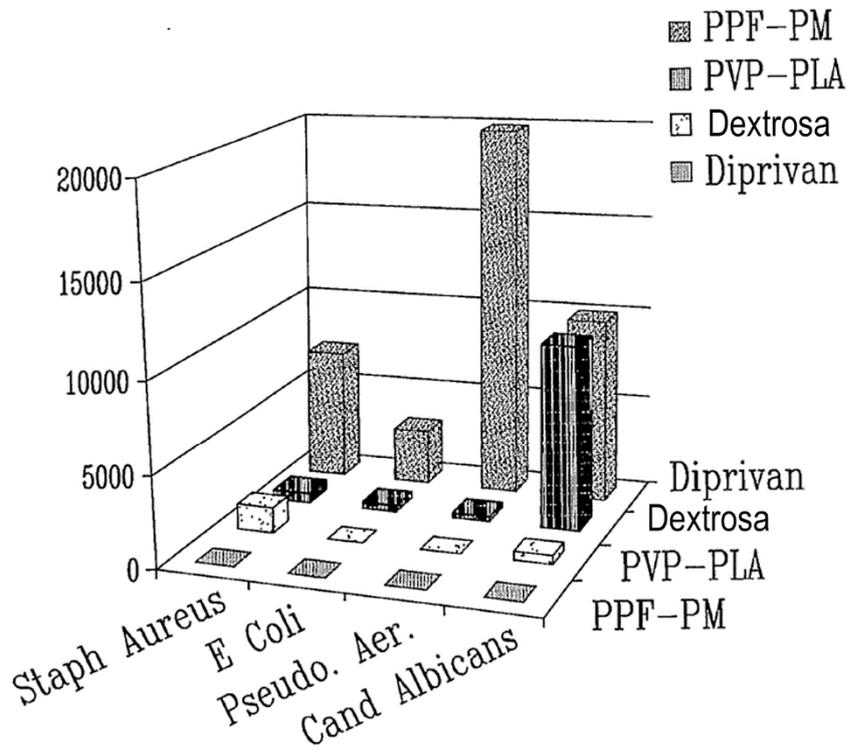


Fig-19C

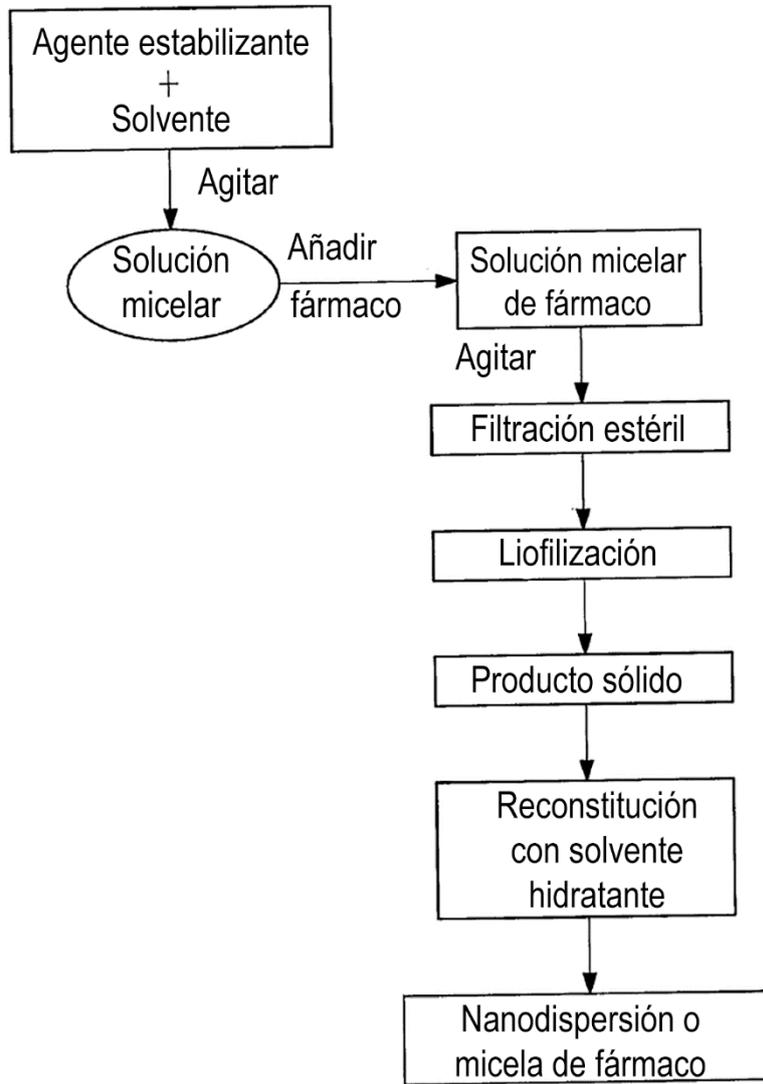


FIG-20

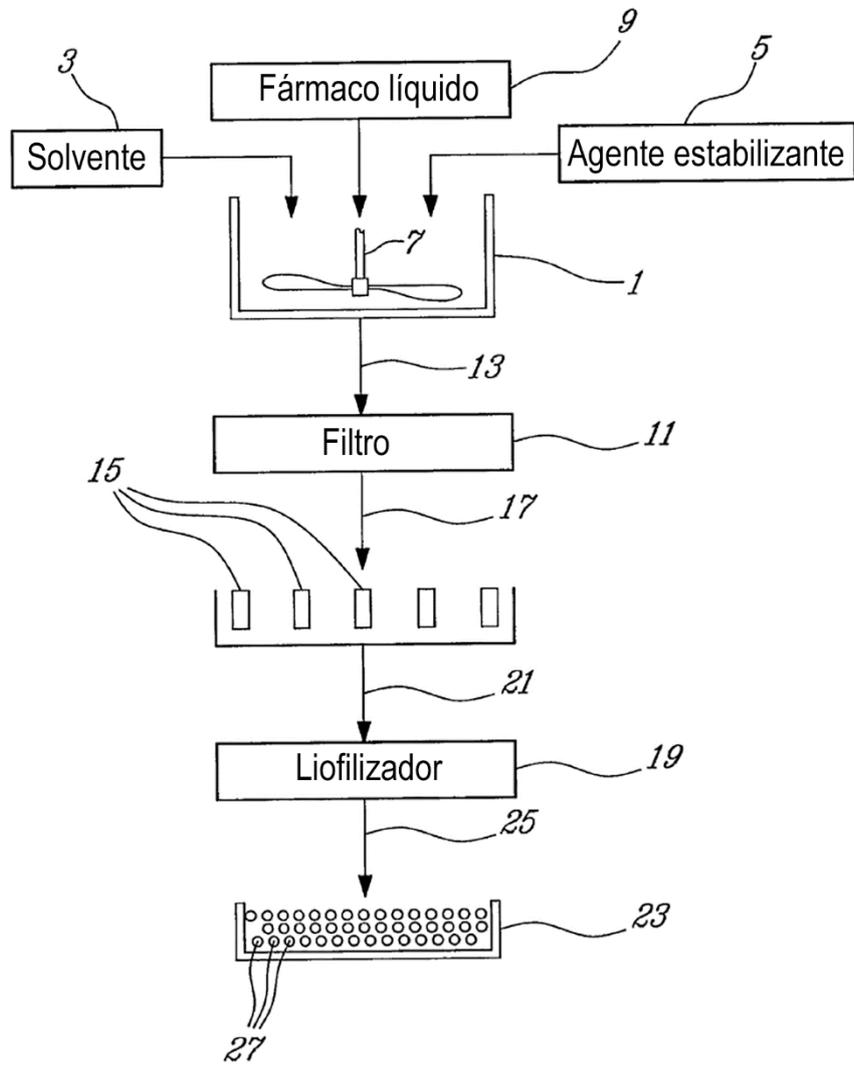


Fig-21