

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 629**

51 Int. Cl.:

A61K 31/57	(2006.01)
A61K 47/50	(2007.01)
C08L 5/16	(2006.01)
A61P 25/04	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)
A61P 23/00	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2012 PCT/AU2012/001452**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13078500**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2012 E 12853138 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 2785352**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas inyectables estables que comprenden 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina y alfaxalona**

30 Prioridad:

29.11.2011 AU 2011904970
09.11.2012 AU 2012904962

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.09.2020

73 Titular/es:

JUROX PTY. LTD. (100.0%)
85 Gardiner Street
Rutherford, NSW 2320, AU

72 Inventor/es:

PASLOSKE, KIRBY SHAWN;
LAU, KAI;
RICHARDSON, SARAH JANE y
WILLIS, AMANDA AILEEN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 784 629 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

Composiciones farmacéuticas inyectables estables que comprenden 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina y alfaxalona

- 5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas inyectables que se conservan eficazmente de acuerdo con la Prueba para la Efectividad de la Conservación Antimicrobiana de la Farmacopea Europea de 2011, cumpliendo al menos el criterio B tal como se aplica a los parenterales y las Directrices para las Pruebas de Eficacia Antimicrobiana de la Farmacopea de los Estados Unidos de 2011, cumpliendo los criterios para productos de Categoría 1 (inyectables). Las composiciones pueden almacenarse en recipientes de tamaño apropiado que
10 permiten tomar una dosis única o dosis múltiples. Además, la invención proporciona métodos para fabricar y usar las composiciones definidas en el presente documento.

Antecedentes de la invención

- 15 Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que poseen una estructura toroidal y albergan cavidades centrales hidrófobas/lipófilas y superficies externas hidrófilas. Existen varias estructuras de ciclodextrina diferentes en la naturaleza, siendo las más destacadas α -ciclodextrina, β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina, que consisten en 6, 7 y 8 unidades de glucopiranosas, respectivamente.

- 20 Se sabe que las ciclodextrinas aumentan la solubilidad de los productos farmacéuticos o fármacos que son inherentemente insolubles o muestran una pobre solubilidad en agua. El empleo de ciclodextrinas y sus derivados ayuda a estabilizar los fármacos a través de la formación reversible de complejos solubles en agua. La formación de estos complejos puede prohibir o reducir la aparición de reacciones secundarias que pueden tener lugar entre el fármaco y otras especies presentes en una solución. La molécula del fármaco reside, total o parcialmente, dentro de
25 la cavidad central de la ciclodextrina, o derivado de ciclodextrina, para producir un complejo de inclusión. Por consiguiente, diversas ciclodextrinas y sus derivados se han considerado seguros para su uso como excipientes farmacéuticos, por ejemplo en Alfaxan® (documento WO 01/70234).

- Normalmente, la β -ciclodextrina y los derivados de β -ciclodextrina se utilizan en la fabricación de medicamentos.
30 Esto se debe a una serie de razones que incluyen el tamaño de la cavidad lipófila, la disponibilidad comercial, junto con el bajo coste de las moléculas, entre otros atributos favorables.

- Un derivado importante es la 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina que se ha demostrado que es más soluble en agua y más toxicológicamente benigna en comparación con α -, β - y γ -ciclodextrina. Además, en diversos estudios, se demostró que este derivado se tolera en varias especies animales incluyendo ratas, ratones y perros (S. Gould et al.,
35 Food and Chemical Technology, 43, 1451-1459, 2005).

- Cuando las ciclodextrinas y sus derivados se usan para solubilizar material en medios acuosos, puede producirse la competencia entre las diversas especies presentes en la solución para ocupar las cavidades centrales de las
40 moléculas de ciclodextrina. Esto significa que un compuesto puede solubilizarse en mayor grado en relación con cualquier otro compuesto que pueda estar presente. Este es un punto importante a considerar cuando se solubilizan compuestos farmacéuticos con ciclodextrinas, ya que idealmente es el principio activo, por ejemplo, una molécula de fármaco, el que se incorpora a la ciclodextrina y no ninguno de los demás excipientes que puedan estar presentes dentro de una composición. Por ejemplo, pueden introducirse especies conservantes en una composición
45 farmacéutica líquida para matar cualquier bacteria, levadura o moho que pueda introducirse accidentalmente en la composición. Estas especies conservantes pueden desplazar la molécula del fármaco de la cavidad hidrófoba de la ciclodextrina o del derivado de ciclodextrina, en donde el fármaco es incapaz de permanecer solubilizado en el medio líquido y precipita de la solución. El desplazamiento de la molécula del fármaco puede dar lugar a la formación de materia particulada, lo que tiene implicaciones de seguridad cuando la composición farmacéutica se administra a
50 través de una inyección.

- El desplazamiento del fármaco significa que el compuesto farmacéutico activo, por ejemplo un fármaco hidrófobo, no está completamente solubilizado. Esto da lugar después a una disminución de la efectividad, en donde el fármaco no puede realizar su función requerida e inducir la respuesta farmacológica y fisiológica pretendidas. Además, para que
55 el conservante o conservantes sean efectivos contra bacterias, levadura y moho, deben permanecer preferentemente libres en la solución y que no formen complejos en los hospedadores de ciclodextrina. Si el conservante o conservantes forma o forman complejos con las ciclodextrinas en solución, la composición farmacéutica puede no cumplir con las normativas de conservación o adherirse a las regulaciones prescritas para medicamentos.

- 60 Loftsson et al. (Drug Development and Industrial Pharmacy, 18 (13), 1477-1484, 1992), llevaron a cabo una serie de investigaciones que se centraron en la 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina y sus interacciones con una selección de conservantes, incluyendo clorobutanol, metilparabeno y propilparabeno, que se usan comúnmente en productos farmacéuticos multidosos. Se demostró que las interacciones son el doble. En primer lugar, las moléculas de
65 clorobutanol, metilparabeno y propilparabeno fueron capaces de desplazar las moléculas del fármaco de la cavidad de ciclodextrina que, a su vez, obstaculizaron la eficacia de la ciclodextrina en la solubilización del fármaco

hidrófobo. En segundo lugar, la actividad antimicrobiana de los conservantes clorobutanol, metilparabeno y propilparabeno, se redujo o se suprimió completamente en presencia de la 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina debido al secuestro de los conservantes.

- 5 Varias patentes han utilizado ciclodextrinas para aumentar la solubilidad de los fármacos con el fin de mejorar su administración, aunque en un grado limitado.

10 El documento WO 01/70234 desvela una composición farmacéutica que comprende una ciclodextrina soluble en agua o un derivado de ciclodextrina y alfaxalona. La composición es estable y puede administrarse, en una cantidad anestésicamente eficaz, a animales de sangre caliente, incluyendo aves y mamíferos, reptiles, peces y anfibios. Aunque la invención puede utilizarse como un anestésico eficaz, la patente no desvela, enseña, ni sugiere una composición que comprenda tanto un co-disolvente como un conservante.

15 Los documentos US 6358935 y US 6723353 desvelan composiciones farmacéuticamente aceptables que incluyen un medio líquido, un componente de ciclodextrina, clorito presente en una cantidad conservante eficaz y un componente farmacéuticamente activo. Las formulaciones no incluyen un co-disolvente.

20 El documento WO 2005/082416 desvela formulaciones que comprenden β -ciclodextrina, un conservante farmacéuticamente aceptable, en donde los conservantes se limitan a meta-cresol, fenol o timerosal, o combinaciones de los mismos, y un antagonista del receptor de neuroquinina como el principio farmacéutico activo. La invención se basa en el valor de unión del principio farmacéutico activo con las β -ciclodextrinas, que sea mayor que el del conservante con la molécula de β -ciclodextrina equivalente. Se requiere un equilibrio óptimo entre las concentraciones de ciclodextrina y conservante antimicrobiano para que la composición se adhiera a las normativas de conservación y logre una tolerancia aceptable en el sitio de inyección. La patente no desvela formulaciones acuosas que comprendan al menos un conservante y al menos un co-disolvente.

30 El documento EP 0605203 A2 desvela formulaciones que comprenden cetirizina, una ciclodextrina, un conservante, un co-disolvente y un tampón (por ejemplo, el Ejemplo 5). Estas formulaciones están destinadas a su uso oftálmico o nasal. La cetirizina es un compuesto antialérgico y es fácilmente soluble en agua.

35 El documento WO 97/10805 A1 desvela formulaciones que comprenden un compuesto farmacéuticamente activo, agua, una ciclodextrina, un conservante, un co-disolvente y un sistema tampón. Estas formulaciones pretenden proporcionar una solución oftálmica con buena tolerabilidad ocular y alta biodisponibilidad del compuesto farmacéuticamente activo.

40 El documento WO 96/32135 A1 desvela formulaciones que comprenden un complejo de inclusión de propofol (un fármaco hidrófobo) y 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, agua, un co-disolvente y un conservante. La patente describe un método para preparar una formulación adecuada para la administración como una inyección o como un enema de retención, que supera la dificultad en la preparación y el dolor en la administración asociados a las formulaciones tradicionales de emulsión lipídica de propofol.

45 A lo largo de la presente memoria descriptiva, la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende", o "comprendiendo", se entenderá que implican la inclusión de un elemento indicado, un número entero o una etapa, o un grupo de elementos, números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas.

Sumario de la invención

50 Aunque las composiciones farmacéuticas pueden almacenarse y sellarse durante un período extendido en entornos inertes, por ejemplo, debajo de una manta de nitrógeno en un vial, tan pronto como se rompe un sello y la composición se expone a un entorno externo, pueden introducirse microbios y otros patógenos que pueden hacer que la composición no sea adecuada para su uso adicional como medicamento.

55 Las composiciones farmacéuticas pueden almacenarse en un ambiente estéril sin que estén presentes conservantes, pero tras la rotura del recipiente que contiene la composición, cualquier introducción accidental de microorganismos puede considerar el contenido inapropiado para su uso posterior. Por lo tanto, es importante conservar eficazmente los contenidos de productos farmacéuticos, especialmente cuando los productos farmacéuticos se almacenan en grandes volúmenes. Si se rompe un recipiente que contiene un gran volumen de una composición farmacéutica no conservada, la falta de un conservante puede significar que la mayoría de los contenidos se desperdician.

60 Los conservantes pueden introducirse en una solución farmacéutica para matar bacterias, levadura y moho. Las bacterias, la levadura y el moho pueden introducirse accidentalmente cuando se extraen múltiples alícuotas de un recipiente que contiene múltiples dosis de un medicamento. Desafortunadamente, pueden surgir problemas cuando los conservantes añadidos interactúan, perjudicialmente, con otros componentes dentro de la composición produciendo una falta de efectividad reducida o completa con respecto al componente o componentes farmacéuticos

y/o la composición muestra un efecto de conservación reducido. Esto puede verse en composiciones farmacéuticas que contienen conservantes y ciclodextrinas o derivados de ciclodextrina.

5 Al tratar de proporcionar composiciones farmacéuticas inyectables que cumplan con la Prueba para la Efectividad de la Conservación Antimicrobiana de la Farmacopea Europea de 2011, cumpliendo al menos el criterio B para parenterales y las Directrices para las Pruebas de Eficacia Antimicrobiana de la Farmacopea de los Estados Unidos de 2011, cumpliendo los criterios para productos de Categoría 1 (inyectables), los presentes inventores han establecido una nueva técnica que permite que se produzcan y se usen composiciones inyectables en donde la alfaxalona se solubiliza en agua mediante la formación de complejos de inclusión con 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina, 10 en presencia de al menos un conservante y al menos un co-disolvente sin una pérdida de efectividad del fármaco o de efecto de conservación.

15 La presente invención se dirige a los problemas encontrados cuando se usan conservantes en combinación con 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina y alfaxalona, concretamente la competencia entre los conservantes y la alfaxalona por ocupar la cavidad central de 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina.

En un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica inyectable que comprende:

- 20 - agua,
- uno o más complejos solubles en agua, comprendiendo cada uno 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina y alfaxalona,
- al menos un conservante, en donde al menos un conservante se selecciona del grupo que consiste en:
 - 25 metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o sus sales, o cloruro de bencetonio en una cantidad en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v;
 - m-cresol o clorocresol, en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 - feniletanol o fenoxietanol en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 - clorobutanol en una cantidad en un intervalo del 0,05 al 1 % p/v;
 - ácido bórico, en una cantidad en un intervalo del 0,25 al 5 % p/v;
 - 30 alcohol bencílico en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 5 % p/v;
 - cloruro de benzalconio en una cantidad en un intervalo del 0,001 al 1 % p/v;
 - y mezclas de los mismos;
- al menos un co-disolvente en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v seleccionado del grupo que consiste en etanol, glicerina, alcohol isopropílico, polietilenglicol y mezclas de los mismos; y
- 35 - opcionalmente un tampón eficaz para proporcionar un pH en la composición en un intervalo de 4,0 a 9,0.

40 A lo largo de toda la presente memoria descriptiva, la frase "uno o más complejos solubles en agua, comprendiendo cada uno 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina y alfaxalona" significa que la composición farmacéutica puede comprender uno o más de un complejo soluble en agua, en donde cada complejo soluble en agua comprende 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina y alfaxalona.

En una realización preferida, la composición farmacéutica inyectable tiene una efectividad antimicrobiana de vial roto mínimo de 7 días y preferentemente una eficacia antimicrobiana de vial roto de 28 días o más.

45 En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende además al menos un fármaco hidrófilo. La presente invención produce una composición farmacéutica inyectable, en donde la composición, almacenada en un recipiente sellado apropiado, sigue siendo viable para la administración a través de inyección y sin efectos perjudiciales observados con el fármaco o fármacos hidrófobos durante un período extendido de al menos 7 días, preferentemente 28 días o más, una vez que el recipiente se rompe y el recipiente se almacena a temperatura ambiente. 50

La invención permite que las composiciones farmacéuticas se conserven eficazmente una vez que un recipiente se rompe durante un período de al menos 7 días, preferentemente 28 días o más, cuando se almacena en un recipiente apropiado, en volúmenes para una dosis única o bien para dosis múltiples. Además, las composiciones farmacéuticas pueden almacenarse a temperatura ambiente incluso después de la rotura y no requieren un ambiente refrigerado, aunque la invención no se limita a excluirlo. 55

La capacidad de almacenar una composición farmacéutica a temperatura ambiente es ventajosa. Normalmente un individuo, por ejemplo un veterinario, que administra una composición inyectable que se haya almacenado a 60 temperaturas frías esperaría a que la composición inyectable se caliente a temperatura ambiente antes de administrar el fármaco para evitar posibles molestias al paciente tras la inyección y permitir la facilidad de inyección, es decir, viscosidad. La capacidad de almacenar un vial roto a temperatura ambiente es mucho más conveniente para este individuo ya que evita la necesidad de esperar a que la composición se caliente antes de poder usarse.

65 La presente invención se dirige al problema de un conservante que desplaza la alfaxalona de un complejo soluble en agua compuesto por una 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina y alfaxalona mediante la introducción de al menos un co-

disolvente en una composición farmacéutica. El uso de un co-disolvente o co-disolventes permite que esté presente al menos un conservante sin que se produzcan efectos perjudiciales tanto para la alfaxalona presente en el complejo soluble en agua como para el conservante, es decir, la composición farmacéutica retiene el efecto terapéutico deseado y cumple con la Prueba para la Efectividad de la Conservación Antimicrobiana de la Farmacopea Europea de 2011, cumpliendo al menos los criterios para parenterales y las Directrices para las Pruebas de Eficacia Antimicrobiana de la Farmacopea de los Estados Unidos de 2011 para los productos de Categoría 1 (inyectables).

La unión entre la alfaxalona y la 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina es reversible. Por lo tanto, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en terapia que una vez administrada mediante inyección permite que la alfaxalona se desplace de la 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina para usar en el tratamiento deseado y/o induzca la respuesta farmacológica y/o el resultado fisiológico requeridos.

Un límite de 7 días es el período de tiempo mínimo en que la composición debe permanecer viable después de la ruptura, es decir, la composición farmacéutica se conserva eficazmente y la alfaxalona complejada, una vez administrada mediante inyección, es capaz de inducir la respuesta o respuestas farmacológicas y fisiológicas requeridas. Preferentemente el período de tiempo es de 28 días o más.

La presente invención permite que las composiciones farmacéuticas inyectables se almacenen en un recipiente de tamaño apropiado que contenga suficiente composición para una dosis única de un medicamento, en donde la composición se conserva eficazmente durante un período de al menos 7 días, preferentemente 28 días o más cuando el contenedor se rompe. Además, la presente invención también permite que las composiciones farmacéuticas inyectables se almacenen en un recipiente de tamaño apropiado que contenga suficiente composición para múltiples dosis de un medicamento, en donde la composición se conserva eficazmente durante un período de al menos 7 días, preferentemente 28 días o más cuando el contenedor se rompe. Pueden tomarse del recipiente múltiples dosis, o alícuotas, de la composición sin ningún efecto perjudicial sobre los conservantes o el fármaco hidrófobo durante un período de al menos 7 días, preferentemente 28 días o más, es decir, la composición se conserva eficazmente durante al menos 7 días, preferentemente 28 días o más.

En un segundo aspecto, La invención proporciona un método para producir una composición farmacéutica inyectable en donde el método comprende:

- preparar una primera composición:

- a) disolviendo 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina en agua para formar una solución;
- b) añadiendo alfaxalona a la solución;
- c) opcionalmente introduciendo agua adicional para disolver completamente la 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina;
- d) opcionalmente añadiendo sales tamponantes;
- e) opcionalmente ajustando el pH;

- preparar una segunda composición:

disolviendo al menos un conservante en uno o más co-disolvente o co-disolventes, en donde el al menos un conservante se selecciona del grupo que consiste en:

metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o sus sales, o cloruro de bencetonio en una cantidad en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v;
 m-cresol o clorocresol, en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 feniletanol o fenoxietanol en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 clorobutanol en una cantidad en un intervalo del 0,05 al 1 % p/v;
 ácido bórico, en una cantidad en un intervalo del 0,25 al 5 % p/v;
 alcohol bencílico en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 5 % p/v;
 cloruro de benzalconio en una cantidad en un intervalo del 0,001 al 1 % p/v;
 y mezclas de los mismos; y
 el uno o más co-disolvente o co-disolventes están en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v seleccionados del grupo que consiste en etanol, glicerina, alcohol isopropílico, polietilenglicol y mezclas de los mismos;

- y formar la composición farmacéutica inyectable:

- a) combinando la primera y segunda composiciones;
- b) opcionalmente añadiendo agua adicional para elevar la composición combinada a un volumen requerido; y
- c) esterilizando la composición combinada.

En una realización preferida, el método de producción de una composición farmacéutica inyectable proporciona una composición farmacéutica inyectable que tiene una eficacia antimicrobiana de vial roto mínima de 7 días, preferentemente una eficacia antimicrobiana de vial roto de 28 días o más.

En otra realización, el método para producir una composición farmacéutica comprende además al menos un fármaco hidrófilo, en donde el al menos uno o más fármaco o fármacos hidrófilos se añaden en la fabricación de la primera composición, la segunda composición o la formación de la composición farmacéutica inyectable.

- 5 En una realización, cuando se prepara la primera composición, el pH se ajusta mediante la adición de una solución acuosa ácida. En otra realización, la solución acuosa ácida es ácido clorhídrico.

En otra realización, en la preparación de la primera composición, el pH se ajusta mediante la adición de una solución acuosa básica. En otra realización la solución acuosa básica es hidróxido sódico.

- 10 En una realización, la composición farmacéutica inyectable puede esterilizarse por esterilización por calor húmedo, que incluye esterilización en autoclave, o por esterilización aséptica a través de filtración, o por esterilización por radiación.

- 15 En un tercer aspecto, la invención proporciona un método para conservar una composición farmacéutica inyectable que comprende:

- agua,
- uno o más complejos solubles en agua, comprendiendo cada uno 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina y alfaxalona y
- 20 - opcionalmente un tampón eficaz para proporcionar un pH en la composición en un intervalo de 4,0 a 9,0

incluyendo una cantidad eficaz de al menos un conservante y al menos un co-disolvente en la composición, en donde el al menos un conservante se selecciona del grupo que consiste en:

- 25 metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o sus sales, o cloruro de bencetonio en una cantidad en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v;
 m-cresol o clorocresol, en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 feniletanol o fenoxietanol en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 clorobutanol en una cantidad en un intervalo del 0,05 al 1 % p/v;
 30 ácido bórico, en una cantidad en un intervalo del 0,25 al 5 % p/v;
 alcohol bencílico en una cantidad en el intervalo del 0,1 al 5 % p/v;
 cloruro de benzalconio en una cantidad en un intervalo del 0,001 al 1 % p/v;
 y mezclas de los mismos; y
 el al menos un co-disolvente está en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v seleccionado del grupo que
 35 consiste en etanol, glicerina, alcohol isopropílico, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el método de conservación de una composición farmacéutica inyectable proporciona una composición farmacéutica inyectable que tiene una eficacia antimicrobiana de vial roto mínima de 7 días, preferentemente 28 días o más.

- 40 La cantidad eficaz de al menos un conservante y al menos un co-disolvente en la composición farmacéutica inyectable significa que la concentración del al menos un conservante y la concentración del al menos un co-disolvente es suficiente para que la composición farmacéutica inyectable tenga una eficacia antimicrobiana de vial roto mínima de 7 días, preferentemente 28 días o más.

- 45 En otra realización más para el método de conservar una composición farmacéutica, la composición farmacéutica inyectable comprende al menos un complejo soluble en agua, que comprende 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina y alfaxalona y además comprende al menos un fármaco hidrófilo.

- 50 En un cuarto aspecto, la invención proporciona un uso de al menos un co-disolvente y al menos un conservante para conservar una composición farmacéutica inyectable que comprende:

- agua,
- uno o más complejos solubles en agua, comprendiendo cada uno 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina y alfaxalona y
- 55 - opcionalmente un tampón eficaz para proporcionar un pH en la composición en un intervalo de 4,0 a 9,0,

introduciendo al menos un co-disolvente y al menos un conservante en la composición, en donde el al menos un conservante se selecciona del grupo que consiste en:

- 60 metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o sus sales, o cloruro de bencetonio en una cantidad en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v;
 m-cresol o clorocresol, en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 feniletanol o fenoxietanol en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 clorobutanol en una cantidad en un intervalo del 0,05 al 1 % p/v;
 65 ácido bórico, en una cantidad en un intervalo del 0,25 al 5 % p/v;
 alcohol bencílico en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 5 % p/v;

cloruro de benzalconio en una cantidad en un intervalo del 0,001 al 1 % p/v;
y mezclas de los mismos; y
el al menos un co-disolvente está en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v seleccionado del grupo que
consiste en etanol, glicerina, alcohol isopropílico, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

5 En una realización preferida, El uso de al menos un co-disolvente y al menos un conservante para conservar una
composición farmacéutica inyectable proporciona una composición farmacéutica inyectable que tiene una eficacia
antimicrobiana de vial roto mínima de 7 días, preferentemente una eficacia antimicrobiana de vial roto de 28 días o
más.

10 En otra realización, la invención proporciona un uso de al menos un co-disolvente y al menos un conservante para
conservar una composición farmacéutica inyectable como se describe en el presente documento en donde la
composición farmacéutica inyectable comprende al menos un complejo soluble en agua, que comprende 2-
hidroxipropil-β-ciclodextrina y alfaxalona y además comprende al menos un fármaco hidrófilo.

15 En un quinto aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con el primer
aspecto de la invención para su uso en el tratamiento de dolor o inflamación.

20 En un sexto aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con el primer
aspecto de la invención para su uso en un método de anestesia.

Descripción de los dibujos

25 Figura 1 - Desvela la concentración de alfaxalona en plasma (mg/l) frente al tiempo después de la administración
IV de Alfaxan® o Formulación W (Tabla 1) a perros (n = 12 por punto de tiempo).

Figura 2 - Desvela la concentración de alfaxalona en plasma (mg/l) frente al tiempo después de la administración
IV de Alfaxan® o Formulación W (Tabla 1) a gatos (n = 12 por punto de tiempo).

Descripción detallada de la invención

30 Tampón

En una realización preferida, la invención comprende opcionalmente un tampón eficaz para estabilizar la alfaxalona
en la composición farmacéutica inyectable y proporciona un pH en un intervalo de 4,0 a 9,0.

35 En otra realización, el tampón, si está presente, puede elegirse del grupo que comprende: tampones a base de
fosfato, a base de fosfato ácido y a base de citrato.

40 En otra realización el tampón, si está presente, es a base de fosfato.

En otra realización el tampón, si está presente, es a base de fosfato ácido.

En otra realización más el tampón, si está presente, es a base de citrato.

45 En otra realización más el tampón, si está presente, es una combinación de tampones a base de fosfato y citrato.

Conservantes

50 En la presente invención al menos un conservante está presente en la composición farmacéutica inyectable, en
donde al menos un conservante se selecciona del grupo que consiste en:

metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o sus sales, o cloruro de bencetonio en una cantidad
en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v;

55 m-cresol o clorocresol, en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v
feniletanol o fenoxietanol en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;

clorobutanol en una cantidad en un intervalo del 0,05 al 1 % p/v;

ácido bórico, en una cantidad en un intervalo del 0,25 al 5 % p/v;

alcohol bencílico en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 5 % p/v;

60 cloruro de benzalconio en una cantidad en un intervalo del 0,001 al 1 % p/v;
y mezclas de los mismos.

Hay varios conservantes disponibles que pueden matar o prevenir el crecimiento de contaminantes comúnmente
encontrados; estos contaminantes incluyen: las bacterias *P. aeruginosa*, *E. coli* y *S. aureus*; la levadura *C. albicans*;
y el moho *A. brasiliensis*.

65 La presencia de al menos un conservante permite que la composición farmacéutica inyectable se use durante un

período de al menos 7 días, preferentemente 28 días o más una vez que el recipiente que contiene la composición se rompe. La composición farmacéutica inyectable tiene una efectividad antimicrobiana de vial roto mínimo de 7 días y preferentemente una eficacia antimicrobiana de vial roto de 28 días o más. 7 días es la duración mínima, después de la rotura, para que el conservante/los conservantes presentes sean eficaces y puedan permitir que la composición farmacéutica sea viable para su uso en terapia más allá de este período. Preferentemente este período de tiempo es de 28 días o más.

La incorporación de un conservante o conservantes dentro de la composición farmacéutica no obstaculiza la solubilidad del fármaco o fármacos hidrófobos y las composiciones finales aún son capaces de aprobar un método de prueba que cumple con la Prueba para la Efectividad de la Conservación Antimicrobiana de la Farmacopea Europea de 2011, cumpliendo al menos el criterio B para parenterales y las Directrices para las Pruebas de Eficacia Antimicrobiana de la Farmacopea de los Estados Unidos de 2011 para productos de Categoría 1 (inyectables) cuando las composiciones están compuestas por al menos un co-disolvente y uno o más complejos solubles en agua, cada complejo comprendido por una ciclodextrina o un derivado de ciclodextrina y un fármaco hidrófobo. Tampoco la presencia de un tampón opcional, eficaz para estabilizar el fármaco o fármacos hidrófobos y proporcionar un pH en la composición en un intervalo de 4,0 a 9,0, impide que el conservante apruebe las pruebas de conservante necesarias aplicadas a la composición.

En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende m-cresol, en donde el m-cresol está presente en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v, preferentemente en un intervalo del 0,1 al 0,5 % p/v, lo más preferentemente en un intervalo del 0,1 al 0,2 % p/v.

En una realización la composición farmacéutica inyectable comprende clorocresol, en donde el clorocresol está presente en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v, preferentemente en un intervalo del 0,1 al 0,5 % p/v, lo más preferentemente en un intervalo del 0,1 al 0,2 % p/v.

En una realización la composición farmacéutica inyectable comprende metil-, etil-, propil- o butil-parabeno, en donde el metil-, etil-, propil- o butil-parabeno está presente en una cantidad en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v, preferentemente en un intervalo del 0,01 al 0,5 % p/v, lo más preferentemente en un intervalo del 0,01 al 0,2 % p/v.

En otra realización la composición farmacéutica inyectable comprende clorobutanol, en donde el clorobutanol está presente en una cantidad en un intervalo del 0,05 al 1 % p/v, preferentemente en un intervalo del 0,05 al 0,5 % p/v, lo más preferentemente en un intervalo del 0,1 al 0,5 % p/v.

En otra realización la composición farmacéutica inyectable comprende cloruro de bencetonio, en donde el cloruro de bencetonio está presente en una cantidad en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v, preferentemente en un intervalo del 0,005 al 0,1 % p/v, lo más preferentemente en un intervalo del 0,005 al 0,05 % p/v.

En otra realización la composición farmacéutica inyectable comprende cloruro de benzalconio, en donde el cloruro de benzalconio está presente en una cantidad en un intervalo del 0,001 al 1 % p/v, preferentemente en un intervalo del 0,001 al 0,5 % p/v, lo más preferentemente en un intervalo del 0,001 al 0,05 % p/v.

En otra realización la composición farmacéutica inyectable comprende ácido bórico, en donde el ácido bórico está presente en una cantidad en un intervalo del 0,25 al 5 % p/v, preferentemente en un intervalo del 0,25 al 2 % p/v, lo más preferentemente en un intervalo del 0,25 al 1 % p/v.

En otra realización la composición farmacéutica inyectable comprende alcohol bencílico, en donde el alcohol bencílico está presente en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 5 % p/v, preferentemente en un intervalo del 0,1 al 2 % p/v, lo más preferentemente en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v.

En otra realización la composición farmacéutica inyectable comprende feniletanol, en donde el feniletanol está presente en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 2 % p/v, preferentemente en un intervalo del 0,1 al 1,5 % p/v, lo más preferentemente en un intervalo del 0,1 al 1,0 % p/v.

En otra realización la composición farmacéutica inyectable comprende fenoxietanol, en donde el fenoxietanol está presente en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 2 % p/v, preferentemente en un intervalo del 0,1 al 1,5 % p/v, lo más preferentemente en un intervalo del 0,1 al 1,0 % p/v.

En otra realización más la composición farmacéutica inyectable está compuesta por una mezcla de cualquiera de los conservantes citados desvelados en el presente documento, en donde cada conservante está presente en una cantidad indicada en los intervalos como se desvelan en el presente documento.

Disolvente

En la presente invención el disolvente es agua. En una realización preferida el agua es agua purificada de calidad farmacéutica. En otra realización preferida la composición farmacéutica contiene suficiente agua para producir una

composición de la invención en la dosificación deseada.

Co-disolventes

5 La presente invención incorpora al menos un co-disolvente en la composición farmacéutica inyectable, en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v seleccionado del grupo que consiste en etanol, glicerina, alcohol isopropílico, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

10 En una realización preferida el co-disolvente o co-disolventes son miscibles en agua.

La invención proporciona al menos un co-disolvente que esté presente en la composición farmacéutica inyectable, lo que permite que la alfaxalona permanezca en la cavidad hidrófoba de una 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina en presencia de al menos un conservante.

15 El co-disolvente o co-disolventes están presentes en la composición en una cantidad farmacéuticamente aceptable que no impide que el conservante o los conservantes que también están presentes cumplan con un método de prueba que cumpla con la Prueba para la Efectividad de la Conservación Antimicrobiana de la Farmacopea Europea de 2011, cumpliendo al menos los criterios B para parenterales y las Directrices para las Pruebas de Eficacia Antimicrobiana de la Farmacopea de los Estados Unidos de 2011 para los productos de Categoría 1 (inyectables).

20 En una realización la composición farmacéutica inyectable comprende etanol, en donde el etanol está presente en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v, preferentemente en un intervalo del 1 al 25 % p/v, lo más preferentemente en un intervalo del 1 al 20 % p/v.

25 En otra realización la composición farmacéutica inyectable comprende glicerina, en donde la glicerina está presente en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v, preferentemente en un intervalo del 1 al 25 % p/v, lo más preferentemente en un intervalo del 1 al 20 % p/v.

30 En otra realización la composición farmacéutica inyectable comprende alcohol isopropílico, en donde el alcohol isopropílico está presente en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v, preferentemente en un intervalo del 1 al 25 % p/v, lo más preferentemente en un intervalo del 1 al 20 % p/v.

35 En otra realización la composición farmacéutica inyectable comprende polietilenglicol, en donde el polietilenglicol está presente en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v, preferentemente en un intervalo del 1 al 25 % p/v, lo más preferentemente en un intervalo del 1 al 20 % p/v.

40 En otra realización más la composición farmacéutica inyectable está compuesta por una mezcla de cualquiera de los co-disolventes citados desvelados en el presente documento, en donde cada co-disolvente está presente en una cantidad establecida en los intervalos anteriores.

Ciclodextrina y derivados de ciclodextrina

45 La presente invención proporciona una composición farmacéutica inyectable que comprende uno o más complejos solubles en agua, comprendiendo cada complejo 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina y alfaxalona.

La hidroxipropil-β-ciclodextrina se elige para mejorar la solubilidad de alfaxalona en agua mediante la formación de un complejo soluble en agua.

50 La alfaxalona y la hidroxipropil-β-ciclodextrina forman un complejo hospedador invitado en el que la alfaxalona es el invitado y la hidroxipropil-β-ciclodextrina es el hospedador.

55 La invención permite uno, o más de uno, complejos solubles en agua, comprendiendo cada uno 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina y alfaxalona. La 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina específica se elige para formar un complejo soluble en agua con alfaxalona que puede utilizarse en una composición farmacéutica inyectable. La composición comprende además agua, opcionalmente un tampón eficaz para proporcionar un pH en la composición en un intervalo de 4,0 a 9,0; al menos un conservante, en donde al menos un conservante se selecciona del grupo que consiste en:

metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o sus sales, o cloruro de bencetonio en una cantidad en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v;

60 m-cresol o clorocresol, en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;

feniletanol o fenoxietanol en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;

clorobutanol o fenol en una cantidad en un intervalo del 0,05 al 1 % p/v;

ácido bórico, en una cantidad en un intervalo del 0,25 al 5 % p/v;

alcohol bencílico en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 5 % p/v;

65 cloruro de benzalconio en una cantidad en un intervalo del 0,001 al 1 % p/v;

y mezclas de los mismos; y

al menos un co-disolvente en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v seleccionado del grupo que consiste en etanol, glicerina, alcohol isopropílico, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

5 La 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina se elige para formar complejos solubles en agua con alfaxalona, en donde los complejos son estables en agua y en donde, Una vez que la composición farmacéutica se administra por inyección, la alfaxalona se desplaza de la molécula 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina para proporcionar la respuesta farmacológica y fisiológica deseadas.

10 En una realización preferida la unión de alfaxalona a la cavidad de la 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina en un complejo soluble en agua es reversible permitiendo que la alfaxalona se desplace de la 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina tras la inyección de la composición que incorpora la composición complejos solubles en agua.

15 La cantidad de 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina presente en la invención es suficiente para solubilizar la alfaxalona, seleccionada de tal manera que forme complejos estables solubles en agua.

En otra realización preferida más la composición farmacéutica inyectable comprende 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina, en donde la 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina está presente en una cantidad en un intervalo del 1 al 50 % p/v, preferentemente en un intervalo del 1 al 40 % p/v, lo más preferentemente en un intervalo del 5 al 25 % p/v.

20 Fármacos hidrófobos

25 La invención proporciona la solubilización y conservación de alfaxalona contenida dentro de complejos, comprendiendo cada complejo 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina y alfaxalona. En una realización, la invención proporciona la solubilización y la conservación de alfaxalona durante un período de al menos 7 días, preferentemente 28 días o más, por lo que la alfaxalona permanece activa y viable para su uso en terapia durante al menos 7 días, preferentemente 28 días o más en presencia de al menos un conservante y al menos un co-disolvente, una vez que se ha roto un vial. La invención puede comprender además al menos un fármaco hidrófilo.

30 En una realización preferida, la alfaxalona se selecciona en que pueda administrarse mediante inyección.

35 La alfaxalona se combina con 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina para formar un complejo soluble en agua que se incluye en una composición farmacéutica que además comprende: agua, al menos un conservante, al menos un co-disolvente y, opcionalmente, un tampón eficaz para estabilizar la alfaxalona y proporcionar un pH en la composición en un intervalo de 4,0 a 9,0, en donde la composición puede administrarse mediante inyección. En una realización, la alfaxalona, se conserva después de la rotura durante al menos 7 días, preferentemente 28 días o más en una composición farmacéutica inyectable y almacenada como un medicamento en volúmenes apropiados para dosis únicas o múltiples.

40 La alfaxalona, se combina con 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina para formar un complejo soluble en agua que una vez administrado por inyección, la alfaxalona se desplaza de la cavidad central de la 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina e induce la respuesta fisiológica y farmacológica requeridas.

45 La alfaxalona es estable una vez que se ha complejado con la 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina para formar complejos solubles en agua, en presencia de al menos un co-disolvente está en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v seleccionado del grupo que consiste en etanol, glicerina, alcohol isopropílico, polietilenglicol y mezclas de los mismos y al menos un conservante seleccionado del grupo que consiste en:

50 metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o sus sales, o cloruro de bencetonio en una cantidad en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v;
 m-cresol o clorocresol, en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 feniletanol o fenoxietanol en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 clorobutanol o fenol en una cantidad en un intervalo del 0,05 al 1 % p/v;
 ácido bórico, en una cantidad en un intervalo del 0,25 al 5 % p/v;
 alcohol bencílico en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 5 % p/v;
 55 cloruro de benzalconio en una cantidad en un intervalo del 0,001 al 1 % p/v;
 y mezclas de los mismos; en donde el co-disolvente o co-disolventes y el conservante o conservantes se eligen apropiadamente, antes de administrarse por inyección.

60 La alfaxalona está presente en una cantidad suficiente para su uso en terapia, para inducir el efecto o efectos terapéuticos requeridos en un paciente cuando se administra mediante inyección.

65 En una realización, la alfaxalona se elige adecuadamente por una persona experta en la materia, para que sea eficaz para su uso en el tratamiento de un animal del grupo que comprende: animales de sangre caliente, incluyendo aves y mamíferos, reptiles, peces y anfibios.

En otra realización, la alfaxalona se elige adecuadamente por una persona experta en la materia, para que sea

eficaz para su uso en el tratamiento de un animal del grupo que comprende: perros, gatos, ganado bovino, cerdos, ovejas y caballos.

5 En una realización, la alfaxalona se elige adecuadamente por una persona experta en la materia, para que sea eficaz para su uso en el tratamiento de un ser humano.

En una realización, la alfaxalona se elige para su uso en un método de anestesia.

10 En otra realización, la alfaxalona se elige para su uso en un método de anestesia para animales que incluye: animales de sangre caliente, incluyendo aves y mamíferos, reptiles, peces y anfibios.

En otra realización, la alfaxalona se elige para su uso en un método de anestesia para un ser humano.

15 En otra realización más, la alfaxalona está presente en una cantidad en un intervalo de 1 a 100 mg/ml, más preferentemente de 1 a 75 mg/ml, más preferentemente de 1 a 50 mg/ml.

20 En otra realización más, una composición de la invención puede comprender además un compuesto que aumenta la solubilidad de alfaxalona como se describe en el presente documento. Los ejemplos de compuestos que mejoran la solubilidad pueden seleccionarse del grupo que comprende polímeros de N-vinilpirrolidona.

En otra realización los polímeros de N-vinilpirrolidona tienen una fórmula molecular de $(C_6H_9NO)_n$, donde n está en un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 27000 proporcionando polímeros con pesos moleculares de aproximadamente 2220 g mol^{-1} hasta aproximadamente $3108000 \text{ g mol}^{-1}$.

25 En una realización adicional, los polímeros de N-vinilpirrolidona, si están presentes en una composición de la invención, se incluyen en una concentración de aproximadamente el 1 % p/v a aproximadamente el 20 % p/v, preferentemente de aproximadamente el 1 % p/v a aproximadamente el 10 % p/v, lo más preferentemente de aproximadamente el 1 % p/v a aproximadamente el 5 % p/v.

30 En otra realización más un compuesto que mejora la solubilidad de alfaxalona como se describe en el presente documento en una composición de la invención también puede modificar la viscosidad de dicha composición.

Fármacos hidrófilos

35 La invención proporciona que la composición farmacéutica inyectable comprenda opcionalmente además al menos un fármaco hidrófilo.

En una realización, el fármaco hidrófilo puede elegirse del grupo compuesto por: opioides, incluyendo tramadol y su metabolito M1, buprenorfina y agonistas α_2 -adrenérgicos incluyendo la medetomidina.

40 En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende tramadol y su metabolito M1, en donde el tramadol y su metabolito M1 están presentes en una cantidad en un intervalo de 1 a 200 mg/ml, preferentemente en un intervalo de 10 a 100 mg/ml, lo más preferentemente en un intervalo de 25 a 75 mg/ml.

45 En una realización la composición farmacéutica inyectable comprende buprenorfina, en donde la buprenorfina está presente en una cantidad en un intervalo de 0,01 a 5 mg/ml, preferentemente en un intervalo de 0,1 a 1 mg/ml, lo más preferentemente en un intervalo de 0,1 a 0,5 mg/ml.

50 En una realización la composición farmacéutica inyectable comprende medetomidina, en donde la medetomidina está presente en una cantidad en un intervalo de 0,01 a 10 mg/ml, preferentemente en un intervalo de 0,05 a 5 mg/ml, lo más preferentemente en un intervalo de 0,1 a 2 mg/ml.

55 En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende uno o más complejos solubles en agua, comprendiendo cada uno 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina y alfaxalona y además comprende al menos un fármaco hidrófilo, en donde el al menos un fármaco hidrófilo está presente en una cantidad suficiente para su uso en terapia para inducir la respuesta farmacológica y fisiológica requeridas.

60 En una realización, el fármaco o fármacos hidrófilos, se elige/eligen adecuadamente por una persona experta en la materia, para que sea eficaz para su uso en el tratamiento de un animal del grupo que comprende: animales de sangre caliente, incluyendo aves y mamíferos, reptiles, peces y anfibios.

65 En otra realización, el fármaco, o fármacos hidrófilos, se elige/eligen adecuadamente por una persona experta en la materia, para que sea eficaz para su uso en el tratamiento de un animal del grupo que comprende: perros, gatos, ganado bovino, cerdos, ovejas y caballos.

En otra realización más, el fármaco o fármacos hidrófilos, se elige/eligen adecuadamente por una persona experta

en la materia, para que sea eficaz para su uso en el tratamiento de un ser humano.

Agente isotónico

5 Las composiciones farmacéuticas inyectables de la invención como se desvela en el presente documento pueden comprender además un agente isotónico. Algunos ejemplos de agentes isotónicos incluyen cloruro sódico y dextrosa.

10 En una realización, el agente isotónico es cloruro sódico o dextrosa en donde el cloruro sódico o la dextrosa está presente en una composición de la invención, para su uso en terapia, en una cantidad que hace que la composición sea isotónica con la sangre de un sujeto a tratar.

15 En otra realización el agente isotónico es cloruro sódico, en donde el cloruro sódico está presente en una cantidad del 0,9 % p/v.

En otra realización el agente isotónico es dextrosa, en donde la dextrosa está presente en una cantidad del 5 % p/v.

Estabilidad

20 La estabilidad de las composiciones inyectables es muy importante. En términos generales, las composiciones descritas en el presente documento serán física y químicamente estables durante al menos 3 meses cuando se almacenen por debajo de 30 °C, preferentemente al menos 6 meses cuando se almacena por debajo de 30 °C, más preferentemente al menos 1 año cuando se almacena por debajo de 30 °C, lo más preferentemente al menos 3 años cuando se almacena por debajo de 30 °C.

Ejemplos de realizaciones

A. Una composición farmacéutica inyectable que comprende:

- 30
- agua,
 - uno o más complejos solubles en agua, comprendiendo cada uno una ciclodextrina o un derivado de ciclodextrina y un fármaco hidrófobo,
 - al menos un conservante,
 - al menos un co-disolvente y
- 35
- opcionalmente un tampón eficaz para proporcionar un pH en la composición en un intervalo de 4,0 a 9,0;

en donde el fármaco hidrófobo es alfaxalona, la ciclodextrina o el derivado de ciclodextrina es 2-hidroxipropil-β-ciclo-dextrina, el al menos un conservante se selecciona de un grupo que consiste en:

- 40
- metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o sus sales, o cloruro de bencetonio en una cantidad en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v;
 - m-cresol o clorocresol, en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 - feniletanol o fenoxietanol en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 - 45
 - clorobutanol en una cantidad en un intervalo del 0,05 al 1 % p/v;
 - ácido bórico, en una cantidad en un intervalo del 0,25 al 5 % p/v;
 - alcohol bencílico en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 5 % p/v;
 - cloruro de benzalconio en una cantidad en un intervalo del 0,001 al 1 % p/v;
 - y mezclas de los mismos; y
 - 50
 - el al menos un co-disolvente en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v se selecciona del grupo que consiste en: etanol, glicerina, alcohol isopropílico, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

B. La composición farmacéutica inyectable de acuerdo con el ejemplo de realización A, en donde, la alfaxalona está presente en una cantidad en un intervalo de 1 a 100 mg/ml, más preferentemente de 1 a 75 mg/ml, más preferentemente de 1 a 50 mg/ml.

55

C. La composición farmacéutica inyectable de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de ejemplo A o B, en donde el tampón eficaz para estabilizar el fármaco hidrófobo y proporcionar un pH en la composición en un intervalo de 4,0 a 9,0 se selecciona de un grupo de tampones que comprende: tampones a base de fosfato, a base de fosfato ácido y a base de citrato.

60

D. La composición farmacéutica inyectable de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de ejemplo A a C, en donde la composición comprende además al menos un fármaco hidrófilo.

E. Un método para producir una composición farmacéutica inyectable en donde el método comprende:

- 65
- preparar una primera composición:

- 5 a) disolviendo una ciclodextrina o un derivado de ciclodextrina o una mezcla de los mismos en agua;
 b) añadiendo uno o más fármacos hidrófobos a la solución;
 c) opcionalmente introduciendo agua adicional para disolver completamente la ciclodextrina o el derivado de ciclodextrina y el uno o más fármacos hidrófobos;
 d) opcionalmente añadiendo sales tamponantes;
 e) opcionalmente ajustando el pH;

- 10 - preparar una segunda composición:
 disolviendo al menos un conservante en uno o más co-disolvente o co-disolventes;
 - y formar la composición farmacéutica inyectable:

- 15 a) combinando la primera y segunda composiciones;
 b) opcionalmente añadiendo agua adicional para elevar la composición combinada a un volumen requerido; y
 c) esterilizando la composición combinada;

20 en donde la ciclodextrina o el derivado de ciclodextrina es 2-hidroxiopropil- β -ciclo-dextrina, el fármaco hidrófobo es alfaxalona, el al menos un conservante se selecciona de un grupo que consiste en:

- 25 metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o sus sales, o cloruro de bencetonio en una cantidad en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v;
 m-cresol o clorocresol, en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 feniletanol o fenoxietanol en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 clorobutanol en una cantidad en un intervalo del 0,05 al 1 % p/v;
 ácido bórico, en una cantidad en un intervalo del 0,25 al 5 % p/v;
 alcohol bencílico en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 5 % p/v;
 cloruro de benzalconio en una cantidad en un intervalo del 0,001 al 1 % p/v;
 y mezclas de los mismos; y
 30 el uno o más co-disolvente o co-disolventes están en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v seleccionados del grupo que consiste en: etanol, glicerina, propilenglicol, alcohol isopropílico, glicerol formal, tetraglicol y mezclas de los mismos.

35 F. El método de acuerdo con la realización de ejemplo E, en donde, la alfaxalona está presente en una cantidad en un intervalo de 1 a 100 mg/ml, más preferentemente de 1 a 75 mg/ml, más preferentemente de 1 a 50 mg/ml.

40 G. El método de acuerdo con cualquier realización de ejemplo E o F, en donde el tampón es eficaz para estabilizar el fármaco hidrófobo y proporcionar un pH en la primera composición en un intervalo de 4,0 a 9,0 y se selecciona de un grupo de tampones que comprende: tampones a base de fosfato, a base de fosfato ácido y a base de citrato.

H. El método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de ejemplo E a G, en donde la composición farmacéutica inyectable se esteriliza por autoclave.

45 I. El método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de ejemplo E a H, en donde la composición farmacéutica comprende además al menos un fármaco hidrófilo, en donde el al menos un fármaco hidrófilo se añade en la fabricación de la primera, la segundo o la formación de la composición farmacéutica inyectable.

50 J. Un método para conservar una composición farmacéutica inyectable que comprende:

- agua,
 - uno o más complejos solubles en agua, comprendiendo cada uno una ciclodextrina o un derivado de ciclodextrina y un fármaco hidrófobo y
 - opcionalmente un tampón eficaz para proporcionar un pH en la composición en un intervalo de 4,0 a 9,0

55 incluyendo una cantidad eficaz de al menos un conservante y al menos un co-disolvente en la composición, en donde la ciclodextrina o el derivado de ciclodextrina es 2-hidroxiopropil- β -ciclo-dextrina, el fármaco hidrófobo es alfaxalona, el al menos un conservante se selecciona de un grupo que consiste en:

- 60 metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o sus sales, o cloruro de bencetonio en una cantidad en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v;
 m-cresol o clorocresol, en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 feniletanol o fenoxietanol en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 clorobutanol en una cantidad en un intervalo del 0,05 al 1 % p/v;
 65 ácido bórico, en una cantidad en un intervalo del 0,25 al 5 % p/v;
 alcohol bencílico en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 5 % p/v;

cloruro de benzalconio en una cantidad en un intervalo del 0,001 al 1 % p/v;
y mezclas de los mismos; y

el al menos un co-disolvente está en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v seleccionado del grupo que consiste en: etanol, glicerina, alcohol isopropílico y mezclas de los mismos.

5 K. El método de acuerdo con la realización de ejemplo J, en donde, la alfaxalona está presente en una cantidad en un intervalo de 1 a 100 mg/ml, más preferentemente de 1 a 75 mg/ml, más preferentemente de 1 a 50 mg/ml.

10 L. El método de acuerdo con cualquier realización de ejemplo J o K, en donde el tampón es eficaz para estabilizar el fármaco hidrófobo y proporcionar un pH en la primera composición en un intervalo de 4,0 a 9,0 y se selecciona de un grupo de tampones que comprende: tampones a base de fosfato, a base de fosfato ácido y a base de citrato.

15 M. El método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de ejemplo J a L, en donde la composición farmacéutica comprende además al menos un fármaco hidrófilo.

N. Uso de al menos un co-disolvente y al menos un conservante para conservar una composición farmacéutica inyectable que comprende:

20 - agua,
- uno o más complejos solubles en agua, comprendiendo cada uno una ciclodextrina o un derivado de ciclodextrina y un fármaco hidrófobo y
- opcionalmente un tampón eficaz para proporcionar un pH en la composición en un intervalo de 4,0 a 9,0,

25 introduciendo al menos un co-disolvente y al menos un conservante en la composición, en donde la ciclodextrina o el derivado de ciclodextrina es 2-hidroxipropil-β-ciclo-dextrina, el al menos un fármaco hidrófobo es alfaxalona, el al menos un conservante se selecciona del grupo que consiste en:

30 metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o sus sales, o cloruro de bencetonio en una cantidad en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v;
m-cresol o clorocresol, en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
feniletanol o fenoxietanol en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
clorobutanol en una cantidad en un intervalo del 0,05 al 1 % p/v;
35 ácido bórico, en una cantidad en un intervalo del 0,25 al 5 % p/v;
alcohol bencílico en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 5 % p/v;
cloruro de benzalconio en una cantidad en un intervalo del 0,001 al 1 % p/v;
y mezclas de los mismos; y

40 el al menos un co-disolvente está en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v seleccionado del grupo que consiste en etanol, glicerina, alcohol isopropílico, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

O. El uso de acuerdo con la realización de ejemplo N, en donde, la alfaxalona está presente en una cantidad en un intervalo de 1 a 100 mg/ml, más preferentemente de 1 a 75 mg/ml, más preferentemente de 1 a 50 mg/ml.

45 P. El uso de acuerdo con cualquier realización de ejemplo N u O, en donde el tampón es eficaz para estabilizar el fármaco hidrófobo y proporcionar un pH en la primera composición en un intervalo de 4,0 a 9,0 y se selecciona de un grupo de tampones que comprende: tampones a base de fosfato, a base de fosfato ácido y a base de citrato.

50 Q. El uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de ejemplo N a P, en donde la composición farmacéutica comprende además al menos un fármaco hidrófilo.

R. La composición de acuerdo con la realización de ejemplo A, para su uso en un método de anestesia.

55 S. La composición de acuerdo con la realización de ejemplo A, para su uso en el tratamiento de dolor o inflamación.

Ejemplos

60 Para comprender mejor la naturaleza de esta invención, ahora se describirán varios ejemplos ilustrativos.

Ejemplo 1: Composiciones de la invención que comprenden alfaxalona

Síntesis de composiciones farmacéuticas que comprenden alfaxalona

65 Seis formulaciones diferentes: **S, V, W, X, Y** y **Z**, se muestran en la Tabla 1. Las seis formulaciones comprenden

alfaxalona pero están compuestas por diversos disolventes y conservantes en diferentes cantidades.

Tabla 1. Seis ejemplos de formulaciones, ejemplificando la invención, que comprenden alfaxalona como el fármaco hidrófobo.

Componente	Formulación S	Formulación V	Formulación W	Formulación X	Formulación Y	Formulación Z
Alfaxalona	10 g					
2-Hidroxiopropil- β -ciclodextrina	80 g					
Cloruro sódico (NaCl)	8 g	8 g	8 g	8 g	8 g	8 g
Fosfato disódico, anhidro (Na ₂ HPO ₄)	940 mg					
Dihidrógeno fosfato potásico (KH ₂ PO ₄)	450 mg					
Glicerina	-	-	-	-	-	100 g
Etanol (sin desnaturalizar)	150 g	150 g	150 g	100 g	100 g	100 g
Clorocresol	1,2 g	1 g	1,5 g	1 g	1 g	1 g
Cloruro de bencetonio	-	200 mg	200 mg	-	200 mg	200 mg
Agua para inyección (API)	c.s. 1 l					

Las formulaciones de la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento convencional que se basa en la Formulación **X**:

1. Se calentaron 200 ml de API a 45 °C - 50 °C. Mientras se mezclaba, se añadió lentamente 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina. La solución se mezcló hasta que todo el sólido se hubo disuelto completamente.
2. Se añadió alfaxalona a la solución de la **Etapa 1**. La solución se mezcló hasta que se volvió transparente.
3. La solución se completó hasta 400 ml usando API.
4. Mientras se agitaba, se añadieron NaCl, Na₂HPO₄ y KH₂PO₄. La solución se mezcló hasta que todas las sales se hubieron disuelto completamente.
5. El pH de la solución se verificó y se ajustó a lo especificado (6,0 - 7,5) usando HCl al 10 % y NaOH al 10 % según se requiera.
6. El etanol se transfirió a un recipiente separado. Mientras se agitaba, se añadió lentamente clorocresol. Se mezcló hasta que todo el sólido se hubo disuelto completamente.
7. La solución de la **Etapa 6** se transfirió a la solución a granel.
8. La solución se completó hasta el volumen (1 l) usando API y se mezcló bien.

Cuando se incorporó cloruro de bencetonio en una formulación, se añadió en la **Etapa 4** junto con las sales tamponantes.

- 20 Cuando se incluyó glicerina en una formulación, se añadió después del ajuste de pH (**Etapa 5**) y antes de la adición del clorocresol en etanol.

Pruebas de estabilidad para formulaciones X, Y y Z

- 25 El autoclavado de las formulaciones durante 20 minutos a 121 °C no mostró una disminución significativa en la concentración de alfaxalona y el aumento de los productos de degradación fue comparable al del documento WO 01/70234 sin conservante después del autoclavado.

- 30 El almacenamiento de las formulaciones a -20 °C y 0 °C durante 3 meses no mostró ningún efecto perjudicial sobre el contenido de principio activo o de conservante. No hubo precipitación aparente en las formulaciones.

El almacenamiento de las formulaciones durante 12 meses a 25 °C/60 % de humedad relativa (HR), 30 °C/65 % de HR y 40 °C/75 % de HR no tuvieron ningún efecto perjudicial sobre el contenido de principio activo o de conservante.

- 35 Los inventores descubrieron que la adición de clorocresol en ausencia de un co-disolvente provocó la precipitación de la alfaxalona de una solución de complejos solubles en agua de alfaxalona y 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina. Se observaron efectos similares con el alcohol bencílico, parabenos y feniletanol. Las valoraciones realizadas con alcohol bencílico mostraron precipitaciones significativas con un contenido de alcohol bencílico del 0,2 % p/v hacia arriba al 1 % p/v (contenido típico).

40 *Estudios de conservación para las formulaciones X, Y, Z, V y S*

- 45 Las formulaciones **X**, **Y** y **Z** se examinaron contra tres microbios: *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (bacterias, gramnegativas), *Escherichia coli* (*E. coli*) (bacterias, gramnegativas) y *Candida albicans* (*C. albicans*) (levadura). Las formulaciones **S** y **V** se examinaron contra cinco microbios: *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (bacterias, gramnegativas), *Escherichia coli* (*E. coli*) (bacterias, gramnegativas) *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (bacterias, Gram positivas), *Candida albicans* (*C. albicans*) (levadura) y *Aspergillus brasiliensis* (*A. brasiliensis*) (moho). La Prueba para la Efectividad de la Conservación Antimicrobiana de la Farmacopea Europea de 2011, criterios A y B para parenterales y las Directrices para las Pruebas de Eficacia Antimicrobiana de la Farmacopea de los Estados Unidos de 2011 para productos de Categoría 1 (inyectables) se muestran en la Tabla 2. Las pruebas antimicrobianas para las formulaciones **X**, **Y** y **Z** a la luz de estos criterios se muestran en la Tabla 3. Las pruebas antimicrobianas para formulaciones **S** y **V** a la luz de estos criterios se muestran en la Tabla 4.

- 55 **Tabla 2.** Las normativas requeridas para las composiciones inyectables para cumplir con la Prueba para la Efectividad de la Conservación Antimicrobiana de la Farmacopea Europea de 2011, criterios A y B para parenterales y las Directrices para las Pruebas de Eficacia Antimicrobiana de la Farmacopea de los Estados Unidos de 2011 para productos de Categoría 1 (inyectables).

Bacterias	Reducción^a log¹				
	6 horas	24 horas	7 días	14 días	28 días
Directrices					
Criterios A	2	3			NR ^{b)}
Criterios B		1	3		NI ^{c)}
USP ^{d)}			1	3	NI ^{c)}

(continuación)

<u>Hongos^f/Levadura y Moho^f</u>	<u>Reducción^a log)</u>				
<u>Directrices</u>	<u>6 horas</u>	<u>24 horas</u>	<u>7 días</u>	<u>14 días</u>	<u>28 días</u>
Criterios A			2		NI ^{c)}
Criterios B				1	NI ^{c)}
USP ^{e)}			NI ^{d)}	NI ^{d)}	NI ^{d)}

a) Los valores numéricos se refieren a la reducción de registro mínima requerida con respecto a las lecturas/recuento iniciales; b) NR = sin recuperación; c) NI = ningún aumento en el número de microorganismos viables en comparación con la lectura anterior; d) NI = ningún aumento en el número de microorganismos viables en comparación con la lectura inicial; e) criterios de categoría 1, aplicables para inyecciones; f) el término "Hongos" se usa en la Prueba para la Efectividad de la Conservación Antimicrobiana de la Farmacopea Europea de 2011; la frase "Levadura y moho" se aplica a las Directrices para la Prueba de la Efectividad Antimicrobiana de la Farmacopea de los Estados Unidos de 2011.

5 **Tabla 3.** Evaluación de los efectos antimicrobianos para las Formulaciones X, Y y Z en *P. aeruginosa*, *E. coli* y *C. albicans*. Cuando la prueba cumple con los criterios A para parenterales de acuerdo con La Prueba para la Efectividad de la Conservación Antimicrobiana de la Farmacopea Europea de 2011 y los criterios de Categoría 1 (inyectable) de acuerdo con las Directrices para la Prueba de la Efectividad Antimicrobiana de la Farmacopea de los Estados Unidos de 2011, se muestra "(Aprobado)".

<u>Formulación</u>	<u>Conservante o conservantes</u>	<u>Co-disolvente o co-disolventes</u>	<u>Microbio de Exposición</u>	<u>Resultados de criterios de aceptación Reducción [Log] de la inoculación</u>	
				<u>24 horas</u>	<u>7 días</u>
X	Clorocresol al 0,1 %	Etanol al 10 %	<i>P. aeruginosa</i>	6,0 (Aprobado)	N/D
			<i>E. coli</i>	6,1 (Aprobado)	N/D
			<i>C. albicans</i>	N/D	4,2 (Aprobado)
Y	Clorocresol al 0,1 % + Cloruro de bencetonio al 0,02 %	Etanol al 10 %	<i>P. aeruginosa</i>	6,0 (Aprobado)	N/D
			<i>E. coli</i>	6,1 (Aprobado)	N/D
			<i>C. albicans</i>	N/D	5,2 (Aprobado)
Z	Clorocresol al 0,1 % + Cloruro de bencetonio al 0,02 %	Glicerina al 10 % + Etanol al 10 %	<i>P. aeruginosa</i>	6,0 (Aprobado)	N/D

10 Los resultados de la Tabla 3 muestran que las formulaciones X, Y y Z cumplen La Prueba para la Efectividad de la Conservación Antimicrobiana de la Farmacopea Europea de 2011, criterios A para parenterales y las Directrices para las Pruebas de Eficacia Antimicrobiana de la Farmacopea de los Estados Unidos de 2011 para productos de Categoría 1 (inyectables) y de forma incidental, los criterios B de la Prueba para la Efectividad de la Conservación Antimicrobiana de la Farmacopea Europea de 2011 para productos parenterales. El cumplimiento de las Formulaciones X, Y y Z solo se evaluó para 3 de 5 microbios a las 24 horas (*P. aeruginosa* y *E. coli*) y 7 días (*C. albicans*) a diferencia de la Formulación S y V que se evaluaron usando todos los microbios necesarios desde 6
15 horas después de la inoculación hasta 28 días para una vida útil de 28 días después de la abertura inicial del producto.

20 **Tabla 4.** Evaluación de los efectos antimicrobianos para las Formulaciones S y V en *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans* y *A. brasiliensis*. Cuando la prueba cumple con los criterios A para parenterales de acuerdo con La Prueba para la Efectividad de la Conservación Antimicrobiana de la Farmacopea Europea de 2011 y los criterios de Categoría 1 (inyectable) de acuerdo con las Directrices para la Prueba de la Efectividad Antimicrobiana de la Farmacopea de los Estados Unidos de 2011, se muestra "(Aprobado)".

<u>Formulación</u>	<u>Conservante o conservantes</u>	<u>Co-disolvente</u>	<u>Exposición Microbio</u>	<u>Resultados de criterios de aceptación Reducción [Log] de la inoculación</u>				
				<u>6 horas</u>	<u>24 horas</u>	<u>7 días</u>	<u>14 días</u>	<u>28 días</u>
S	Clorocresol al 0,12 %	Etanol al 15 %	<i>P. aeruginosa</i>	5,3 (Aprobado)	5,3 (Aprobado)	N/D	N/D	5,3 (* Aprobado)
			<i>E. coli</i>	5,2 (Aprobado)	5,2 (Aprobado)	N/D	N/D	5,2 (* Aprobado)
			<i>S. aureus</i>	3,2 (Aprobado)	5,8 (Aprobado)	5,8 (Aprobado)	N/D	5,8 (* Aprobado)
			<i>C. albicans</i>	N/D	N/D	5,8 (Aprobado)	5,8 (Aprobado)	5,8 († Aprobado)
			<i>A. brasiliensis</i>	N/D	N/D	3,4 (Aprobado)	5,1 (Aprobado)	5,1 († Aprobado)

(continuación)

Formulación	Conservante o conservantes	Co- disolvente	Exposición Microbio	Resultados de criterios de aceptación Reducción [Log] de la inoculación				
				6 horas	24 horas	7 días	14 días	28 días
V	Clorocresol al 0,1 % + Cloruro de bencetonio al 0,02 %	Etanol al 15 %	<i>P. aeruginosa</i>	5,9 (Aprobado)	5,9 (Aprobado)	N/D	N/D	5,9 (* Aprobado)
			<i>E. coli</i>	5,8 (Aprobado)	5,8 (Aprobado)	N/D	N/D	5,8 (* Aprobado)
			<i>S. aureus</i>	3,0 (Aprobado)	6,0 (Aprobado)	6,0 (Aprobado)	N/D	6,0 (* Aprobado)
			<i>C. albicans</i>	N/D	N/D	5,8 (Aprobado)	5,8 (Aprobado)	5,8 (†Aprobado)
			<i>A. brasiliensis</i>	N/D	N/D	3,9 (Aprobado)	4,7 (Aprobado)	4,7 (†Aprobado)

* Sin recuperación (NR) de microorganismos a los 28 días después de la inoculación (EP-A). † Ningún aumento (NI) en la concentración microbiana de 7 a 28 días después de la inoculación (EP-A).

Los resultados de la Tabla 4 Pruebas de efectividad de conservación de las Formulaciones **S** y **V** muestran que ambas formulaciones cumplen con los requisitos de la Prueba para la Efectividad de la Conservación Antimicrobiana de la Farmacopea Europea de 2011 Criterios A para un producto parenteral u oftálmico contra los microorganismos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Aspergillus brasiliensis* a las 6 y 24 horas, y a los 7, 14 y 28 días después de la inoculación. Por lo tanto, las Formulaciones **S** y **V** también cumplen con los criterios de las Directrices para la Prueba de Eficacia Antimicrobiana de la Farmacopea de los Estados Unidos de 2011 para los productos de Categoría 1 (inyectables) y la Prueba para la Efectividad de la Conservación Antimicrobiana de la Farmacopea Europea de 2011 criterios B para los parenterales.

Ejemplo 2: Estudios en animales

Efectividad y seguridad de la formulación **Y** en ratones:

JX9604.08-K012 "A study in mice investigating the comparative anaesthetic efficacy and safety of Jurox formulations RD0304 and Alfaxan® at a clinical dose rate". La fase animal de este estudio se completó el 21 de febrero de 2012. El personal del estudio fue cegado a los grupos de tratamiento.

El estudio demostró lo siguiente:

1. El tratamiento de ratones con Alfaxan® y formulación **Y** (RD0304) no dio lugar a ninguna morbilidad o mortalidad.
2. La efectividad anestésica del artículo de prueba Formulación **Y** fue comparable a la del artículo de referencia Alfaxan® en las condiciones de prueba de este estudio.
3. Las dos formulaciones fueron bien toleradas y dieron como resultado una duración y calidad de anestesia comparables.

Seguridad y efectividad de la Formulación **W** en perros

JX9604.08-K013 "The comparative safety and efficacy of Alfaxan® plus preservatives versus Alfaxan® at a dose rate of 2 mg alfaxalone/kg body weight as an intravenous anesthetic induction agent in dogs". La fase animal de este estudio se completó el 10 de mayo de 2012. El personal del estudio fue cegado a los grupos de tratamiento.

Este fue un estudio cruzado en dos periodos, que implicó doce perros de raza mixta. Las medidas de resultado consistieron en la concentración de alfaxalona a lo largo del tiempo durante el aclaramiento, la calidad y la duración de la anestesia, y las variables fisiológicas tales como la frecuencia del pulso, la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno de la concentración de hemoglobina, el CO₂ del final de la espiración y la presión arterial no invasiva.

Los resultados del estudio demostraron lo siguiente:

1. El tratamiento de perros con Alfaxan® y Formulación **W** (RD0307) no dio lugar a ninguna morbilidad o mortalidad.
2. La farmacocinética secundaria generada a partir de la concentración plasmática de alfaxalona a lo largo del tiempo (Figura 1) mostró que los dos parámetros fundamentales para la bioequivalencia (es decir, el área bajo la curva [AUC] y la concentración máxima en sangre [C_{máx}]) fueron similares.
3. La calidad de la anestesia fue similar entre Alfaxan® y la Formulación **W**.
4. Las variables fisiológicas medidas durante la anestesia se mantuvieron dentro de los límites clínicamente aceptables tanto con Alfaxan® como con la Formulación **W**. La inducción anestésica, los tiempos de anestesia y de recuperación también fueron comparables entre ambas formulaciones.

La Figura 1 desvela la concentración de alfaxalona en plasma (mg/l) frente al tiempo después de la administración IV de Alfaxan o Formulación **W** a perros (n = 12 por punto de tiempo).

5 *Seguridad y efectividad de la Formulación **W** en gatos:*

JX9604.08-K014 "The comparative safety and efficacy of Alfaxan® plus preservatives versus Alfaxan® at a dose rate of 5 mg alfaxalone/kg body weight as an intravenous anaesthetic induction agent in cats". La fase animal de este estudio se completó el 27 de junio de 2012. El personal del estudio fue cegado a los grupos de tratamiento.

10 Este fue un estudio cruzado en dos periodos, que implicó doce gatos domésticos de pelo corto. Las medidas de resultado consistieron en la concentración de alfaxalona a lo largo del tiempo durante el aclaramiento, la calidad y la duración de la anestesia, y las variables fisiológicas tales como la frecuencia del pulso, la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno de la concentración de hemoglobina, el CO₂ del final de la espiración y la presión arterial no
15 invasiva.

Los resultados del estudio demostraron lo siguiente:

- 20 1. El tratamiento de gatos con Alfaxan® y Formulación **W** (RD0307) no dio lugar a ninguna morbilidad o mortalidad.
2. La farmacocinética secundaria generada a partir de la concentración plasmática de alfaxalona a lo largo del tiempo (Figura 2) mostró que los dos parámetros fundamentales para la bioequivalencia (es decir, el área bajo la curva [AUC] y la concentración máxima en sangre [C_{máx}]) fueron similares.
3. La calidad de la anestesia fue similar entre Alfaxan® y la Formulación **W**.
- 25 4. Las variables fisiológicas medidas durante la anestesia se mantuvieron dentro de los límites clínicamente aceptables tanto con Alfaxan® como con la Formulación **W**. La inducción anestésica, los tiempos de anestesia y de recuperación también fueron comparables entre ambas formulaciones.

30 La Figura 2 desvela la concentración de alfaxalona en plasma (mg/l) frente al tiempo después de la administración IV de Alfaxan o Formulación **W** a gatos (n = 12 por punto de tiempo).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica inyectable que comprende:

- 5 agua;
 uno o más complejos solubles en agua, comprendiendo cada uno 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina y alfaxalona;
 opcionalmente un tampón eficaz para proporcionar un pH en la composición en un intervalo de 4,0 a 9,0;
 al menos un conservante, en donde al menos un conservante se selecciona del grupo que consiste en:
- 10 metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o sus sales, o cloruro de bencetonio en una
 cantidad en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v;
 m-cresol o clorocresol, en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 feniletanol o fenoxietanol en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 clorobutanol o fenol en una cantidad en un intervalo del 0,05 al 1 % p/v;
- 15 ácido bórico, en una cantidad en un intervalo del 0,25 al 5 % p/v;
 alcohol bencílico en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 5 % p/v;
 cloruro de benzalconio en una cantidad en un intervalo del 0,001 al 1 % p/v;
 y mezclas de los mismos; y
 al menos un co-disolvente en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v seleccionado del grupo que
 20 consiste en etanol, glicerina, alcohol isopropílico, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

2. Un método para producir una composición farmacéutica inyectable en donde el método comprende: preparar una primera composición:

- 25 a) disolviendo 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina en agua para formar una solución;
 b) añadiendo alfaxalona a la solución;
 c) opcionalmente introduciendo agua adicional para disolver completamente la 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina;
 d) opcionalmente añadiendo sales tamponantes;
 e) opcionalmente ajustando el pH;
- 30

preparar una segunda composición:

disolviendo al menos un conservante en uno o más co-disolvente o co-disolventes, en donde el al menos un conservante se selecciona del grupo que consiste en:

- 35 metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o sus sales, o cloruro de bencetonio en una cantidad
 en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v;
 m-cresol o clorocresol, en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 feniletanol o fenoxietanol en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 clorobutanol o fenol en una cantidad en un intervalo del 0,05 al 1 % p/v;
- 40 ácido bórico, en una cantidad en un intervalo del 0,25 al 5 % p/v;
 alcohol bencílico en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 5 % p/v;
 cloruro de benzalconio en una cantidad en un intervalo del 0,001 al 1 % p/v;
 y mezclas de los mismos; y
 el uno o más co-disolvente o co-disolventes están en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v
 45 seleccionados del grupo que consiste en etanol, glicerina, alcohol isopropílico, polietilenglicol y mezclas de los
 mismos;

y formar la composición farmacéutica inyectable:

- 50 a) combinando la primera y segunda composiciones;
 b) opcionalmente añadiendo agua adicional para elevar la composición combinada a un volumen requerido; y
 c) esterilizando la composición combinada.

3. Un método para conservar una composición farmacéutica inyectable que comprende:

- 55 agua;
 uno o más complejos solubles en agua, comprendiendo cada uno 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina y alfaxalona; y
 opcionalmente un tampón eficaz para proporcionar un pH en la composición en un intervalo de 4,0 a 9,0,
 incluyendo una cantidad eficaz de al menos un conservante y al menos un co-disolvente en la composición, en
 60 donde el al menos un conservante se selecciona del grupo que consiste en:

- metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o sus sales, o cloruro de bencetonio en una
 cantidad en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v;
 m-cresol o clorocresol, en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 65 feniletanol o fenoxietanol en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;
 clorobutanol o fenol en una cantidad en un intervalo del 0,05 al 1 % p/v;

ácido bórico, en una cantidad en un intervalo del 0,25 al 5 % p/v; alcohol bencílico en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 5 % p/v;

cloruro de benzalconio en una cantidad en un intervalo del 0,001 al 1 % p/v;

y mezclas de los mismos; y

5 el al menos un co-disolvente está en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v seleccionado del grupo que consiste en etanol, glicerina, alcohol isopropílico, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

4. Uso de al menos un co-disolvente y al menos un conservante para conservar una composición farmacéutica inyectable que comprende:

10

agua;

uno o más complejos solubles en agua, comprendiendo cada uno 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina y alfaxalona; y opcionalmente un tampón eficaz para proporcionar un pH en la composición en un intervalo de 4,0 a 9,0,

15 introduciendo el al menos un co-disolvente y el al menos un conservante en la composición, en donde el al menos un conservante se selecciona del grupo que consiste en:

metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o sus sales, o cloruro de bencetonio en una cantidad en un intervalo del 0,005 al 1 % p/v;

20

m-cresol o clorocresol, en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;

feniletanol o fenoxietanol en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 1 % p/v;

clorobutanol o fenol en una cantidad en un intervalo del 0,05 al 1 % p/v;

ácido bórico, en una cantidad en un intervalo del 0,25 al 5 % p/v;

alcohol bencílico en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 5 % p/v;

25

cloruro de benzalconio en una cantidad en un intervalo del 0,001 al 1 % p/v;

y mezclas de los mismos; y

el al menos un co-disolvente está en una cantidad en un intervalo del 1 al 30 % p/v seleccionado del grupo que consiste en etanol, glicerina, alcohol isopropílico, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

30

5. Una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de dolor o de inflamación.

6. Una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método de anestesia.

35

7. Una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 1, un método para conservar una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 2, un uso de al menos un co-disolvente y al menos un conservante de acuerdo con la reivindicación 4 o una composición farmacéutica inyectable para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde el al menos un co-disolvente se selecciona del grupo que consiste en: etanol, glicerina y mezclas de los mismos.

40

8. Una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 1, un método para conservar una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 2, un uso de al menos un co-disolvente y al menos un conservante de acuerdo con la reivindicación 4 o una composición farmacéutica inyectable para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde: el al menos un co-disolvente es etanol.

45

9. Una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 1, un método para conservar una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 2, un uso de al menos un co-disolvente y al menos un conservante de acuerdo con la reivindicación 4 o una composición farmacéutica inyectable para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde:

50

el al menos un conservante se selecciona del grupo que consiste en: clorocresol, cloruro de bencetonio o una mezcla de los mismos.

10. Una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 1, un método para conservar una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 2, un uso de al menos un co-disolvente y al menos un conservante de acuerdo con la reivindicación 4 o una composición farmacéutica inyectable para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde:

55

el al menos un co-disolvente es etanol o una mezcla de etanol y glicerina; y

el al menos un conservante se selecciona del grupo que consiste en: clorocresol, cloruro de bencetonio o una mezcla de los mismos.

60

11. Una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 1, un método para conservar una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 2, un uso de al menos un co-disolvente y al menos un conservante de acuerdo con la reivindicación 4 o una composición farmacéutica inyectable para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde:

65

el al menos un co-disolvente es etanol; y

el al menos un conservante es clorocresol.

- 5 12. Una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 1, un método para conservar una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 2, un uso de al menos un co-disolvente y al menos un conservante de acuerdo con la reivindicación 4 o una composición farmacéutica inyectable para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde está presente el tampón eficaz para estabilizar el fármaco hidrófobo y proporcionar un pH en la composición en un intervalo de 4,0 a 9,0 y se selecciona del grupo que consiste en tampones a base de fosfato, a base de fosfato ácido y a base de citrato.
- 10 13. Una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 1, un método para conservar una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 2, un uso de al menos un co-disolvente y al menos un conservante de acuerdo con la reivindicación 4 o una composición farmacéutica inyectable para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde la composición comprende además al menos un fármaco hidrófilo.

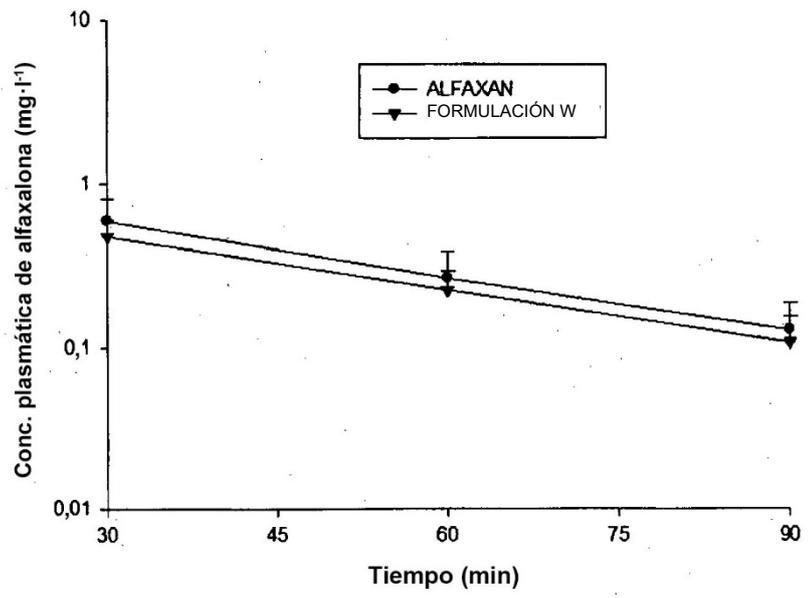


Figura 1.

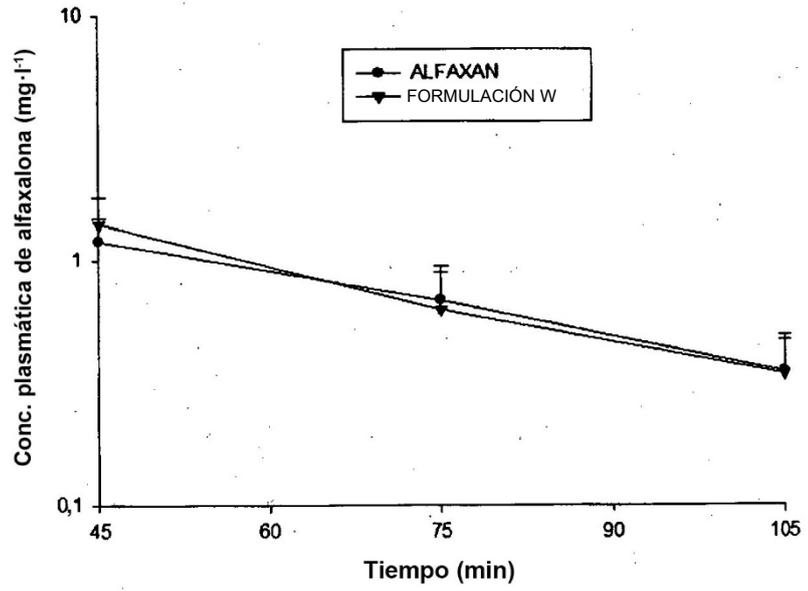


Figura 2.