



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 332 514**

51 Int. Cl.:
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04757141 .9**
96 Fecha de presentación : **21.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1648413**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de un agente hipnótico sedante de acción corta.**

30 Prioridad: **23.07.2003 US 489559 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.02.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.02.2010

73 Titular/es: **Theravance, Inc.**
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080, US

72 Inventor/es: **Jenkins, Thomas E. y**
Bolton, Jennifer

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 332 514 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

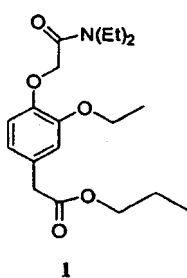
Composiciones farmacéuticas de un agente hipnótico sedante de acción corta.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas de un compuesto éster de ácido fenilacético sustituido que resulta útil como agente hipnótico sedante de acción corta para la anestesia y la sedación. Las composiciones farmacéuticas son formulaciones de emulsión lipídica adecuadas para la administración mediante inyección.

10 **Antecedentes de la invención**

Los agentes hipnóticos sedantes son muy utilizados para la inducción y el mantenimiento de anestesia general, para la sedación durante los procedimientos quirúrgico o de diagnóstico y para la sedación de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos. La solicitud de patente US nº 10/350.624 describe el éster nuevo del ácido fenilacético: éster propílico del ácido [4-[(*N,N*-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético.



30 como agente hipnótico sedante de acción corta útil. De entre varias propiedades, se espera el éster propílico del ácido [4-[(*N,N*-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético responda farmacocinéticamente, lo que proporciona una duración de acción más corta y más previsible que otros agentes hipnóticos sedantes.

35 Los agentes para la sedación y la anestesia se administran frecuentemente mediante inyección, una forma de administración para la cual los agentes deben formularse en un medio acuoso. Sin embargo, el éster propílico del ácido [4-[(*N,N*-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético, es un compuesto oleaginoso, que es muy poco, si lo es, soluble en un medio acuoso. La preparación de los compuestos medicinales poco solubles para la administración endovenosa ha sido el tema de un número considerable de investigaciones, pero sigue siendo un desafío significativo en el desarrollo de agentes terapéuticos nuevos. Por ejemplo, la patente US nº 4.711.902 da a conocer unos determinados compuestos medicinales poco solubles que se pueden formular como emulsiones de lípidos que utilizan unos ésteres de ácidos grasos de cadena media como solvente lipídico. El propofol, 2,6-diisopropilfenol, es otro agente oleaginoso utilizado para la sedación y la anestesia. Actualmente, el propofol está disponible comercialmente en USA en AstraZeneca como Diprivan® emulsión inyectable a una concentración al 1% en una emulsión que contiene aceite de soja.

45 Cuanto más baja es la concentración del fármaco, mayor es la proporción de solvente lipídico a fármaco, y por consiguiente mayor es la cantidad de lípidos proporcionados al paciente, con un riesgo existente de hiperlipidemia, para producir el mismo efecto terapéutico. Resultaría deseable proporcionar una formulación de éster propílico del ácido [4-[(*N,N*-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético para inyección a una concentración de fármaco suficientemente elevada que utiliza los ingredientes adecuados para la administración por inyección. Además, para la utilización en la práctica, sería deseable, que el éster propílico del ácido [4-[(*N,N*-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético sea suficientemente estable para permitir el almacenamiento.

55 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona unas composiciones farmacéuticas de éster propílico del ácido [4-[(*N,N*-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético como emulsiones de lípidos. Las composiciones comprenden éster propílico del ácido [4-[(*N,N*-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético; un solvente inmiscible en agua; un emulsionante; un modificador de la tonicidad; un agente tampón del pH; y agua; en la que la composición presenta un pH superior a aproximadamente 7 y en la que el agente tampón del pH es histidina que está presente en un porcentaje en peso de entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 0,2%. Además, las composiciones comprenden un agente estabilizador opcional y un conservante opcional. Además, las composiciones se preparan mediante la adición de una base, si es necesario, para ajustar el pH.

65 La inclusión de histidina como agente tampón del pH ha evidenciado que incrementa la estabilidad de las emulsiones de la invención. Especialmente la inclusión de histidina ha demostrado que estabiliza el pH, la composición química, y el tamaño de partícula de las emulsiones presentes.

En una forma de realización, el solvente inmiscible en agua es aceite de soja, el emulsionante es lecitina, y el modificador de tonicidad es el glicerol. En esta forma de realización, el ácido oleico está presente como agente estabilizador, el conservante, si está presente, es ácido etilenodiaminotetraacético, el pH se ajusta con NaOH. Una composición específica comprende entre aproximadamente 2% y aproximadamente 5% en peso de éster propílico del ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético, entre aproximadamente 15% y aproximadamente 22% en peso de aceite de soja, de entre aproximadamente 1,2% y aproximadamente 2,6% en peso de lecitina, aproximadamente 1,9% y aproximadamente 2,8% en peso de glicerol, aproximadamente 0,01% y aproximadamente 0,1% en peso de ácido oleico, aproximadamente 0,5% y aproximadamente 0,2% en peso de histidina, aproximadamente 0% y aproximadamente 0,2% en peso de agua y opcionalmente incluye EDTA, la composición que presenta un pH superior a aproximadamente 7.

La invención proporciona también un procedimiento para la inducción o el mantenimiento de la anestesia o sedación en un mamífero que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, el procedimiento que comprende la combinación de un emulsionante, un agente estabilizador, un modificador de la tonicidad, histidina en una cantidad suficiente para comprender de entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 0,2% en peso de la composición total, agua y opcionalmente un conservante, para formar una solución de fase acuosa; ajuste del pH de la solución de fase acuosa con una base a un pH a un pH superior a aproximadamente 7; que combina el éster propílico del ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético con un solvente inmiscible en agua para formar una mezcla de fase lipídica, adición de una mezcla de fase lipídica a la solución de fase acuosa y la emulsión de la mezcla resultante para formar una composición farmacéutica. En una forma de realización específica del procedimiento, el solvente inmiscible en agua es aceite de soja y el pH se ajusta a entre aproximadamente 7,9 y aproximadamente 8,1.

Descripción detallada de la invención

Cuando se describen las composiciones y procedimientos de la invención, los términos siguientes presentan los significados siguientes, excepto que se indica lo contrario.

El término “agente hipnótico” se refiere generalmente a un compuesto que induce el sueño. Como se utiliza en farmacología, el término “agentes hipnóticos” describe unos agentes utilizados para inducir o mantener la anestesia, la sedación o el sueño.

El término “anestesia” tal como se utiliza en la presente memoria es la pérdida de conocimiento, de sensación, o de conciencia que resulta de la depresión farmacológica de la función nerviosa.

El término “sedación” se define en la presente memoria como el silencio de la excitación mental o la reducción de la función fisiológica mediante la administración de un fármaco.

El término “cantidad eficaz” significa la cantidad que es suficiente para inducir o mantener la anestesia o sedación cuando se administra a un mamífero. La cantidad eficaz variará en función del sujeto y del modo de administración, y puede ser determinada de forma rutinaria por un experto en la materia.

El término “analgésico” significa un compuesto que alivia el dolor mediante la alteración de la percepción de los estímulos nociceptores sin producir anestesia o pérdida de conocimiento.

El término “opioide” significa un narcótico sintético que presenta unas actividades similares al opio (por ejemplo, analgesia) pero que no son derivados del opio.

El término “acción corta” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que responde farmacocinéticamente. Cuando los agentes de acción corta se administran por infusión, los efectos de los agentes cesan bruscamente al finalizar la infusión.

El término “isotónico” tal como se utiliza en la presente memoria significa que presenta una presión osmótica igual o similar a la de los fluidos fisiológicos. Los fluidos corporales presentan una presión osmótica que a menudo se describe como la correspondiente a una solución acuosa al 0,9% (p/v) de cloruro sódico.

El término “tampón” o “tamponado” tal como se utiliza en la presente memoria significa una solución que contiene tanto un ácido débil como su base conjugada, cuyo pH solo cambia ligeramente al añadir un ácido o una base. El término “agente tamponador” significa una especie cuya inclusión en una solución proporciona una solución tamponada.

La presente invención proporciona unas composiciones farmacéuticas que comprenden un agente hipnótico sedante de acción corta éster propílico del ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético, a continuación en la presente memoria “agente activo”, en una formulación de una emulsión de lípido adecuada para la administración por inyección.

ES 2 332 514 T3

Las formulaciones se basan en un solvente inmiscible en agua en el que el agente activo es miscible en una proporción aceptable, de modo que se puede conseguir una concentración significativa del agente activo en la emulsión de lípido. Al mismo tiempo, resulta deseable minimizar la proporción de solvente y agente activo. En algunas formas de realización, la proporción de solvente y agente activo es inferior a aproximadamente 7:1.

El solvente inmiscible en agua puede ser un aceite vegetal, que incluye pero no se limita a aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de cacahuets, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de almendras, aceite de nuez de palma y sus mezclas. Alternativamente, el solvente es un éster de una combinación de un ácido graso de cadena media (C_6 - C_{12}) o de cadena larga (C_{14} - C_{24}), por ejemplo un mono-, di- o triglicérido; un éster de una combinación de un ácido graso de cadena media o de cadena larga; o es un material químicamente modificado o manufacturado como éster de glicerol, polioxilo, o un aceite vegetal fraccionado o hidrogenado. Un aceite de pescado, por ejemplo, aceite de hígado de bacalao o aceite de pescado menhaden, es también otro solvente alternativo.

En algunas formas de realización, el aceite de soja se utiliza como un solvente inmiscible en agua que forma el componente mayoritario de la fase lipídica. En estas formas de realización, el aceite de soja está presente en las composiciones a una concentración en porcentaje en peso de entre aproximadamente 15% y aproximadamente 22%, que incluye entre aproximadamente 18% y aproximadamente 21%, y entre aproximadamente 18% y aproximadamente 20%.

Las composiciones farmacéuticas incluyen también un emulsionante, un modificador de la tonicidad, un agente tampón de pH, y agua. Preferentemente, se utiliza agua desionizada, adecuada para la inyección, para preparar las composiciones. Las composiciones pueden contener también opcionalmente un agente estabilizante, una base para ajustar el pH, y un conservante como ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) o metabisulfito sódico.

Sólo un número limitado de emulsionante no iónicos, denominados como agentes tensioactivos en la literatura, se consideran seguros para la administración parenteral. Principalmente, los emulsionantes no iónicos sintéticos como éteres etoxilados y ésteres, por ejemplo polietilenglicol sorbitán monooleato (Tween® 80), y fosfolípidos, de los cuales la lecitina es un ejemplo particular, se consideran seguros.

El término "lecitina" se utiliza en la presente memoria en su forma conocida en la técnica. [Véase, por ejemplo, United States Pharmacopeia/National Formulary, publicado por United States Pharmacopeial Convention, Inc. (Rockville, MD).]. La lecitina incluye una mezcla compleja de acetona - fosfátidos insolubles, de los cuales la fosfatidilcolina es un componente significativo. El término lecitina se utiliza también como sinónimo de la fosfatidilcolina. La lecitina suministrada comercialmente se obtiene generalmente a partir de la yema de huevo, de la soja y del maíz.

En algunas formas de realización de la presente invención, la lecitina se utiliza como un emulsionante. En estas formas de realización, la lecitina está presente en las composiciones a un porcentaje en peso de entre aproximadamente 1,2% y aproximadamente 2,6%, que incluye entre aproximadamente 2,2% y aproximadamente 2,5% y entre aproximadamente 2,2% y aproximadamente 2,4%.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar para que sean isotónicas con la sangre mediante la incorporación de un modificador de la tonicidad adecuado. Los agentes modificadores de la tonicidad adecuados incluyen glicerol, xilitol, manitol y sorbitol. En algunas formas de realización, el glicerol se utiliza como el agente modificador de la tonicidad a una concentración en porcentaje en peso de entre aproximadamente 1,9 y aproximadamente 2,8%, que incluye entre aproximadamente 2,0% y aproximadamente 2,6%, y entre aproximadamente 2,3% y aproximadamente 2,5%.

Las composiciones se formulan para que se encuentren a un pH fisiológicamente neutro, que generalmente se define como el intervalo de 6,0-8,5. Las composiciones que presentan un pH superior a 7, que incluye un pH en el intervalo entre aproximadamente 7,9 y aproximadamente 8,1. El pH se ajusta mediante la adición de una base, por ejemplo NaOH o NaHCO_3 . Generalmente, se añade menos del 0,05% en peso de NaOH para ajustar el pH.

Las composiciones incluyen también un agente tampón de pH. Los tampones utilizados en los productos aprobados para la administración intravenosa incluyen fosfato sódico, ácido cítrico, carbonato y bicarbonato sódico, tris (hidroximetil) aminometano (TRIS), dietanolamina y tampón de aminoácido como histidina. Resulta preferido un tampón de histidina. La histidina contribuye a una capacidad tamponadora significativa del pH en el intervalo de 6 a 8, que presenta un pK_a de aproximadamente 6. La histidina está presente en las composiciones según la presente invención a una concentración en porcentaje en peso de entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 0,2%, que incluye entre aproximadamente 0,09% y aproximadamente 0,16% y entre aproximadamente 0,09% y aproximadamente 0,10%. Un ejemplo específico de una concentración de histidina útil es 0,10%. Otro ejemplo específico de la concentración de histidina útil es al 0,15%.

Los solicitantes han apreciado que en ausencia de un agente tampón, el pH de la composición puede disminuir significativamente al procesar la emulsión y a lo largo del tiempo de almacenamiento. Tal como se muestra en el Ejemplo 7 a continuación, la inclusión de tampón histidina es altamente beneficiosa no sólo para controlar el pH durante el procesamiento y la reducción drástica del pH durante el almacenamiento, sino también para promover la estabilidad en la concentración del fármaco durante el almacenamiento a una temperatura baja y durante la exposición a unas temperaturas elevadas, como las que se utilizan en el autoclavado en la manufacturación comercial de las

formulaciones. Además, las composiciones de la invención después de exponerse a unas temperaturas elevadas casi no han mostrado cambios en el tamaño de partícula y menos de aproximadamente un 4% de cambios en la concentración del fármaco después del almacenamiento a temperatura ambiente durante 20 semanas.

Las composiciones presentes pueden incluir también un agente estabilizador, que alternativamente se puede considerar como un coemulsionante. Los agentes estabilizadores resultan beneficiosos para promover la estabilidad física de la emulsión a lo largo del tiempo, es decir, en el retraso de la separación de las fases acuosa y oleosa, durante el almacenamiento. Los estabilizadores útiles incluyen ácido oleico y su sal sódica, ácido cólico y ácido desoxicólico y sus sales respectivas, los lípidos catiónicos como esterilamina y oleilamina. Alternativamente, se pueden utilizar los estabilizadores aniónicos, que incluyen fosfatidiletanolaminas, conjugadas con polietilenglicol (PEG-PE) y fosfatidilglicérol, un ejemplo específico de los cuales es dimiristolfosfatidilglicérol (DMPG). En algunas formas de realización, se utiliza el ácido oleico como agente estabilizador. El ácido oleico puede estar presente a una concentración en porcentaje de peso de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 0,1%, que incluye entre aproximadamente 0,02% y aproximadamente 0,06%, y entre aproximadamente 0,03% y aproximadamente 0,05%.

Finalmente, las composiciones pueden incluir un conservante, generalmente ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), que se puede proporcionar como sal disódica. Por ejemplo, las composiciones incluyen entre aproximadamente 0% y aproximadamente 0,2%, que incluye entre aproximadamente 0% y aproximadamente 0,015% y entre 0% y aproximadamente 0,0075% EDTA. En algunas formas de realización, la composición no incluye EDTA (0%). En otras formas de realización, la composición incluye aproximadamente 0,005% de EDTA.

Utilizado los componentes descritos anteriormente, se pueden preparar unas formulaciones de emulsiones estables que incorporan una concentración significativa de éster propílico del ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético, es decir el agente activo. En unas formas de realización específicas, las composiciones incluyen entre aproximadamente 2% y aproximadamente 5%, que incluye entre aproximadamente 3,6% y aproximadamente 4,2% y aproximadamente 3,7 y aproximadamente 4% del agente activo en peso. En composiciones en las que el aceite de soja se utiliza como el solvente inmiscible en agua, una proporción específica entre el aceite de soja y el agente activo es entre aproximadamente 4:1 y aproximadamente 6:1.

En un aspecto, por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el éster propílico del ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético; un solvente inmiscible en agua, un emulsionante, un modificador de la tonicidad; histidina en una cantidad suficiente para proporcionar un porcentaje en peso de entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 0,2% de histidina en la composición total, un agente estabilizador opcional, un conservante opcional y agua; en la que la composición tiene un pH superior a aproximadamente 7.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el éster propílico del ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético; aceite de soja, un emulsionante, un agente estabilizador, un modificador de la tonicidad, una base, histidina en una cantidad suficiente para proporcionar un porcentaje en peso de entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 0,2% de histidina en la composición total y agua, en la que la base está en una cantidad suficiente para proporcionar la composición con un pH superior a aproximadamente 7. En unas formas de realización específicas, el agente estabilizador es ácido oleico a una concentración en porcentaje en peso de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 0,1%. Opcionalmente, la composición anterior incluye también un conservante.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende entre aproximadamente 2% y aproximadamente 5% en peso, del éster propílico del ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético, entre aproximadamente 15% y aproximadamente 22% en peso, de aceite de soja, entre aproximadamente 1,2% y aproximadamente 2,6% en peso, de lecitina, entre aproximadamente 1,9% y aproximadamente 2,8% en peso, de glicerol, entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 0,1% en peso, de ácido oleico, entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 0,2% en peso, de histidina, entre aproximadamente 0% y aproximadamente 0,2% en peso, de EDTA, y agua; en la que la composición tiene un pH superior a aproximadamente 7.

Además, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende entre aproximadamente 3,6% y aproximadamente 4,2% en peso, del éster propílico del ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético, entre aproximadamente 18% y aproximadamente 21% en peso, de aceite de soja, entre aproximadamente 2,2% y aproximadamente 2,5% en peso, de lecitina, entre aproximadamente 2,0% y aproximadamente 2,6% en peso, de glicerol, entre aproximadamente 0,02% y aproximadamente 0,06% en peso, de ácido oleico, entre aproximadamente 0,09% y aproximadamente 0,16% en peso, de histidina, entre aproximadamente 0% y aproximadamente 0,015% en peso, de EDTA, y agua; en la que la composición tiene un pH entre aproximadamente 7,9 y aproximadamente 8,1.

En particular, la invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende entre aproximadamente 3,7% y aproximadamente 4% en peso, del éster propílico del ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético, entre aproximadamente 18% y aproximadamente 20% en peso, de aceite de soja, entre aproximadamente 2,2% y aproximadamente 2,4% en peso, de lecitina, entre aproximadamente 2,3% y aproximadamente 2,5% en peso, de glicerol, entre aproximadamente 0,03% y aproximadamente 0,05% en peso, de ácido oleico, entre aproximadamente 0,09% y aproximadamente 0,1% en peso, de histidina, entre aproximadamente 0% y aproximadamente 0,0075% en peso, de EDTA, y agua; en la que la composición tiene un pH entre aproximadamente 7,9 y aproximadamente 8,1.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden utilizar para la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general, para la iniciación y/o mantenimiento de la sedación consciente en los pacientes con respiración espontánea, también incluye un procedimiento para la inducción o el mantenimiento de la anestesia o sedación en mamíferos, el procedimiento comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de la invención a un mamífero.

La cantidad necesaria de agente activo para la utilización en los procedimientos de la invención variará en función de la vía de administración, la edad y la patología del paciente, y el grado requerido de anestesia o sedación, y en última estancia seguirá el criterio del médico.

En general, las composiciones se pueden administrar en una dosis inicial en bolo para producir anestesia o sedación, seguida de una infusión continua de la composición a una velocidad que es suficiente para conseguir y mantener el nivel de anestesia o sedación deseado. Alternativamente, una infusión continua de una composición de la presente invención se puede utilizar para mantener la anestesia o sedación seguida de la inducción o inducción y mantenimiento con otro agente hipnótico sedante (por ejemplo, propofol, un barbitúrico como nembutal® (pentobarbital sódico) o brevital® sódico (metohexital sódico) o una benzodiacepina, como valium®).

Por ejemplo, una dosis adecuada en bolo del agente presente para un paciente humano estará generalmente comprendida en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 miligramos/kilogramo (mg/Kg), preferentemente aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 20 mg/kg. La tasa de infusión estará generalmente comprendida en el intervalo desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 5.000 microgramos/kilogramo/minuto ($\mu\text{g/kg/min}$), preferentemente aproximadamente 10 hasta aproximadamente 2.000 $\mu\text{g/kg/min}$.

Las composiciones de la invención también se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, como, por ejemplo, otros agentes hipnótico sedantes, analgésicos (por ejemplo, un opioide como el agonista μ -opioide remifentanilo, fentanilo, sulfentanilo o alfentanilo), o agentes de parálisis, como besilato de atracurio o bromuro de pancuronio. Por consiguiente, las composiciones de la invención pueden comprender opcionalmente además otro agente terapéutico, por ejemplo, un agente hipnótico sedante, un analgésico o un agente de parálisis. De forma similar, los procedimientos terapéuticos de la invención pueden comprender también opcionalmente la administración al mamífero de otro agente terapéutico (por ejemplo, un agente hipnótico sedante, un analgésico o un agente de parálisis).

La invención comprende además una composición según la invención para la utilización en terapia, la utilización de una composición según la invención para la inducción o mantenimiento de la anestesia en un mamífero, y la utilización, como se ha mencionado anteriormente, en la que la utilización comprende además la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico seleccionado de entre un agente hipnótico sedante, un analgésico y un agente de parálisis.

Las composiciones farmacéuticas se preparan mediante la combinación de los componentes de la fase acuosa, es decir, el emulsionante, el modificador de la tonicidad, una cantidad de histidina suficiente para comprender entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 0,2% en peso de la composición total, una agente estabilizador opcional, un conservante opcional, y agua a una temperatura elevada y el ajuste del pH con una base, si es necesario, a un valor superior a aproximadamente 7 mientras la solución está todavía caliente. El agente activo se combina con el solvente inmiscible en agua, se calienta hasta que resulta miscible y después se añade a la mezcla de fase acuosa. La mezcla resultante se emulsiona para formar la composición farmacéutica.

En un ejemplo, tal como se describe con mayor detalle a continuación, se prepara una composición farmacéutica mediante la combinación de los componentes de la fase acuosa, es decir, el emulsionante, el agente estabilizador, el modificador de la tonicidad, histidina, un conservante, si es necesario, y agua a una temperatura elevada y el ajuste del pH con una base, si es necesario, a un valor superior a aproximadamente entre aproximadamente 7,9 y aproximadamente 8,1 con una base mientras la solución está todavía caliente. El agente activo se combina con aceite de soja, se calienta hasta que resulta miscible y después se añade a la mezcla de fase acuosa. La mezcla se agita para formar una solución premezclada, que posteriormente se emulsiona utilizando un microfluidificador que funciona a una presión de aproximadamente 12.000 hasta aproximadamente 15.000 psi durante aproximadamente 30 segundos. Por consiguiente, la invención proporciona además unos procedimientos para preparar una composición farmacéutica.

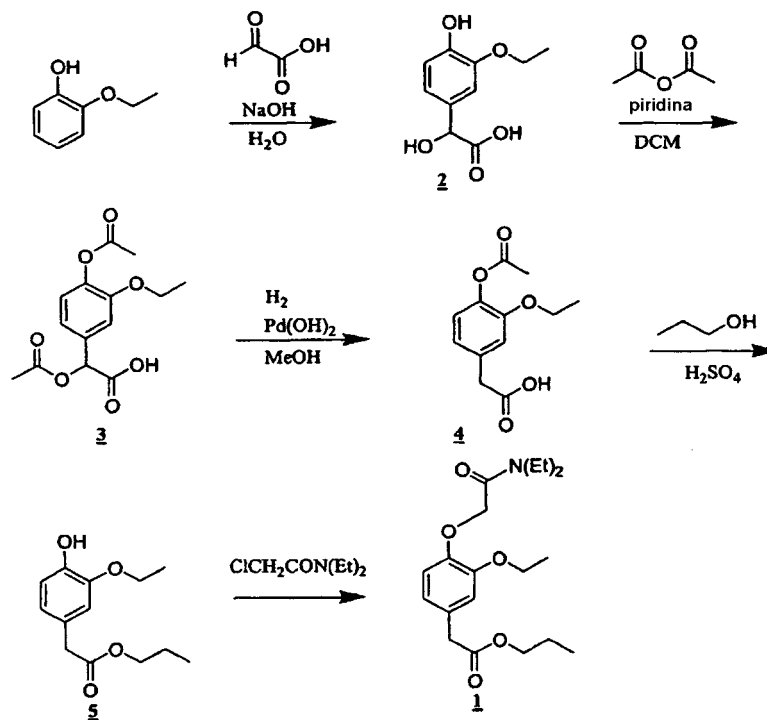
Como se ha descrito anteriormente y en los ejemplos adjuntos, uno de los principales beneficios de incluir histidina en las composiciones de emulsión de lípidos de la invención es la estabilización del pH de la composición durante la emulsificación y durante el almacenamiento. Por consiguiente, la invención proporciona además un procedimiento para la estabilización del pH de una emulsión que presenta un pH superior a aproximadamente 7, que comprende el éster propílico del ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético; un solvente inmiscible en agua, y agua, comprendiendo el procedimiento la inclusión de un porcentaje en peso de histidina de entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 0,2% en la emulsión.

El agente activo, éster propílico del ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético, compuesto 1, se puede sintetizar a partir de los materiales de partida ya disponibles tal como se muestra en el esquema siguiente y se describe con mayor detalle en los ejemplos siguientes. Se puede apreciar que aunque se proporcionan las condiciones específicas del procedimiento (es decir, las temperaturas de reacción, los tiempos, proporciones en moles de los

ES 2 332 514 T3

reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden utilizar otras condiciones del procedimiento a menos que se indique lo contrario.

Esquema



El producto intermedio 2 ácido (3-etoxi-4-hidroxifenil) hidroxiaacético se puede preparar mediante la adición de una base a una mezcla acuosa de 2-etoxifenol y ácido glioxílico a una temperatura de 0°C. El producto intermedio 3 ácido acetoxi (4-acetoxi-3-etoxifenil)-acético, se puede formar mediante la adición del anhídrido acético al producto intermedio 2 disuelto en diclorometano (DCM) y piridina, y se enfría en un baño de hielo. El producto intermedio 3 disuelto en un alcohol de cadena corta se reduce bajo hidrógeno para proporcionar el producto intermedio 4 ácido (4-acetoxi-3-etoxifenil)-acético, que reacciona con un exceso de propanol y una cantidad catalítica de H₂SO₄ concentrado para formar éster propílico, el producto intermedio 5, éster propílico del ácido (3-etoxi-4-hidroxifenil) acético. Por último, el producto intermedio 5 reacciona con un compuesto de la estructura X-CH₂C(=O)N(Et)₂, en la que X es el grupo saliente, en presencia de carbonato potásico para proporcionar el agente activo, compuesto 1.

Los ejemplos siguientes no limitativos ilustran la preparación del agente activo, éster propílico del ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético, compuesto 1 y la preparación de las composiciones farmacéuticas representativas de la invención.

En los ejemplos descritos a continuación, las abreviaturas siguientes tienen los significados siguientes.

DMSO = dimetilsulfóxido

EtOAc = acetato de etilo

DCM = diclorometano

PPTS = para-toluensulfonato piridinio

DMF = dimetilformamida

General: A menos que se indique lo contrario, los reactivos, los materiales de partida y los solventes se adquieren de los proveedores comerciales, por ejemplo Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) y Trans World Chemicals, Inc. (TCI) (Rockville, MD) y se utilizan sin una purificación posterior; las reacciones se desarrollan en una atmósfera de nitrógeno; las mezclas de reacción se supervisan mediante cromatografía de capa fina (Sílice TLC), cromatografía líquida de

ES 2 332 514 T3

alto rendimiento analítica (HPLC anal.) o espectrometría de masa; las mezclas de reacción se purifican habitualmente mediante cromatografía de columna flash o gel de sílice, o por destilación al vacío; las muestras de RMN se disuelven en un solvente deuterizado (CD_3OD , CDCl_3 o DMSO-d_6) y el espectro se adquiere con instrumento Varian Gemini 2000 (300 MHz) que utiliza el solvente descrito como el control interno a menos que se indique lo contrario; y la identificación por espectrometría de masa se realiza mediante un procedimiento de ionización por electrovaporización (ESMS) con un instrumento Elmer Perkin (PE SCIEX API 150 EX).

Ejemplo 1

Síntesis del ácido (3-etoxi-4-hidroxifenil)hidroxiacético (2)

Se combinan 2-etoxifenol (56,6, 0,401 mol, 1 eq.), ácido glicoxílico (solución acuosa al 50%) (41,0 ml, 0,396 mol, 0,99 eq.) y agua destilada (110 ml). La mezcla se enfría en un baño de hielo, y se añade lentamente mediante un embudo una solución de NaOH al 10% (32,2 g de NaOH en agua destilada, 0,805 mol, 2 eq.). La reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y después de aproximadamente 18 horas, la solución se lava con acetato de etilo (4 x 250 ml), después se acidifica con HCl 6N hasta un pH ~3. El NaCl se añade y después se extrae el producto en el acetato de etilo (4 x 200 ml). La fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio, el solvente se elimina al vacío lo que proporciona 51,8 g de un producto intermedio 2 en forma de un sólido de color rosa pálido.

RMN ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 1,24 (t, 3H), 3,90 (q, 2H), 4,79 (s, 1H), 5,59 (bs, 1H), 6,67 (q, 2H), 6,86 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 12,35 (bs, 1H).

Ejemplo 2

Síntesis del ácido acetoxi-(4-acetoxi-3-etoxifenil)-acético (3)

El producto intermedio 2 (45,0 g, 0,212 mol, 1 eq.) se disolvió en DCM (225 ml), se añadió piridina (80,0 ml, 0,989 mol, 6 eq.) y la mezcla se enfría en un baño de hielo bajo presión de nitrógeno. Se añade lentamente mediante un embudo anhídrido acético (100 ml, 1,06 mol, 4 eq.). La mezcla se agita (~3h) hasta que se completa la reacción y después se diluye con dietiléter (500 ml) y se lava con HCl 1N (4 x 250 ml). La mezcla se extrae en una solución de bicarbonato sódico al 8% (4 x 80 ml), se acidifica con HCl 6N hasta un pH ~4, y el producto extraído en dietiléter proporciona 41,1 g de un producto intermedio 3 en forma de un sólido cristalino de color blanco.

RMN ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 1,12 (t, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,95 (q, 2H), 5,72 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,12 (s, 1H).

Ejemplo 3

Síntesis del ácido (4-acetoxi-3-etoxifenil)-acético (4)

El producto intermedio 3 (30,9 g, 0,104 mol) se disuelve en metanol (500 ml), se añade $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (5,0 g) húmedo con agua destilada bajo presión de nitrógeno a 30 psi en agitación. Después de 48 horas se elimina el $\text{Pd}(\text{OH})_2$ por filtración y se elimina el solvente al vacío lo que proporciona 22 g de un producto intermedio 4 en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 1,19 (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,92 (q, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,91 (m, 2H).

Ejemplo 4

Síntesis del éster propílico del ácido (3-etoxi-4-hidroxifenil)-acético (5)

El producto intermedio 4 (1,14 g, 5,87 mmol) se disuelve en un exceso de 1-propanol (50 ml), se añaden unas gotas de H_2SO_4 concentrado (3 gotas) y la mezcla se calienta a una temperatura de 90°C durante ~18 horas. El volumen de 1-propanol se reduce al vacío, después la mezcla se diluye en dietiléter, se lava con una solución de bicarbonato sódico saturado (2x), agua destilada (1x), salmuera (1x) se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se elimina al vacío, lo que proporciona un producto intermedio 5 en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 0,78 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,48 (q, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,92 (m, 4H), 6,58 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 8,73 (s, 1H).

ES 2 332 514 T3

Ejemplo 5

Síntesis del éster propílico del ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético (1)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml provisto de un agitador magnético, éster propílico del ácido (3-etoxi-4-hidroxifenil)-acético (5) (800 mg, 3,4 mmol, 1,0 equiv.) se disuelve en acetona seca (20 ml). Se añade a la solución K₂CO₃ (705 mg, 5,1 mmol, 1,5 equiv.) seguido de 2-cloro-N,N-dietilacetamida (0,55 ml, 4,0 mmol, 1,2 equiv., disponible en Aldrich). Bajo agitación fuerte, la suspensión se calienta a reflujo y se mantiene en estas condiciones durante 15 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se filtra mediante un filtro de papel plegado y la solución restante se libera de solvente bajo presión reducida. El producto aceitoso se purifica mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexano 50%) para proporcionar 630 mg (53% teórico) de un aceite incoloro que fue 99,6% puro mediante HPLC.

TLC (sílice, EtOAc/hexano al 50%) R_f 0,25; RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,90 (3H, t, CH₃ propilato), 1,13 y 1,20 (cada 3H, t, N-etil CH₃), 1,43 (3H, t, CH₃ etoxi), 1,60-1,67 (2H, m, CH₂ propilato), 3,35 - 3,46 (4H, m, N-etil CH₂), 3,53 (2H, s, OCH₂CO), 4,01-4,11 (4H, m, 2x OCH₂), 4,70 (2H, s, ArCH₂CO), 6,75-6,91 (3H, m, ArH). m/z: [M + H⁺] calculado para C₁₉H₂₉NO₅ 352,22, encontrado 352.

Ejemplo 6

Preparación de las composiciones farmacéuticas del compuesto 1

Las composiciones farmacéuticas se preparan según el procedimiento siguiente. Una mezcla de L-α-fosfatidilcolina 60% (lecitina) (producto P-5394, Sigma-Aldrich, St Louis, MO), glicerol (98%) (Sigma-Aldrich), ácido oleico (99%) (Fluka-Sigma-Aldrich, Buchs, Suiza), histidina (Fresenius Kabi, Clayton, NC) EDTA sal disódica (Sigma Aldrich), si está presente, y agua desionizada se calienta a una temperatura de 60°C hasta que se disuelve completamente para proporcionar una solución semioopaca. El pH se ajusta a un pH 8,0 mientras la solución está todavía caliente mediante la adición de NaOH 0,1N. Una mezcla del compuesto 1 y aceite de soja (Sigma-Aldrich) se calienta a una temperatura de 60°C hasta que se vuelve miscible y después se añade a la primera mezcla. La solución se agita brevemente a una temperatura de 60°C y después de transfiere a un vaso de precipitados y se agita con un homogeneizador de tejidos Polytron durante 5 minutos a una velocidad máxima para proporcionar una solución premezclada.

Un microfluidificador (Microfluids Corp., Newton, MA, model n° 110 S) se lava con isopropanol y después con agua desionizada. El microfluidificador se ceba con una cantidad mínima de la solución premezclada. El reservorio del microfluidificador se llena con la solución premezclada y la solución circula a través de la cámara de mezcla durante 30 segundos a una presión máxima (~12.000- 15.000 psi). Las ~10 primeras gotas de la solución microfluidificada se recogen y se eliminan, y después se recogen todas las fracciones posteriores en un vial de vidrio.

El peso de los reactivos utilizados para preparar las Muestras A hasta F se presentan en la Tabla 1 A. En estas preparaciones, las titulaciones necesarias entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5 ml de NaOH 0,1N dependen del contenido de histidina.

TABLA 1A

Cantidades de reactivos (g)

Reactivo	Muestra A	Muestra B	Muestra C	Muestra D	Muestra E	Muestra F
Compuesto 1	2,006	1,995	2,005	1,998	1,999	2,000
Aceite de Soja	10,020	10,030	10,020	10,040	10,050	10,030
Lecitina	1,199	1,203	1,200	1,200	1,203	1,203
Glicerol	1,252	1,254	1,251	1,251	1,249	1,253
Ácido oleico	0,027	0,027	0,027	0,027	0,027	0,018
Agua	35,800	36,600	35,700	35,800	36,100	38,790
Histidina	0,000	0,025	0,050	0,075	0,101	0,050
% histidina	0,00%	0,05%	0,10%	0,14%	0,19%	0,09%

El peso de los reactivos utilizados para preparar las Muestras G y H, y los porcentajes en peso de las composiciones resultantes se presentan en la Tabla 1B. Titulación necesaria 1 ml de NaOH 0,25 N. Se utiliza un solución de EDTA sal disódica al 0,1 M en la preparación de la composición de la muestra H.

ES 2 332 514 T3

TABLA 1B

Cantidades de reactivos (g) y composición en porcentaje

Reactivo	Peso (g)		Porcentaje en peso	
	Muestra G	Muestra H	Muestra G	Muestra H
Compuesto 1	6,000	6,013	4,04%	4,04%
Aceite de Soja	30,030	30,000	20,20%	20,16%
Lecitina	3,601	3,604	2,42%	2,42%
Glicerol	3,752	3,754	2,52%	2,52%
Ácido oleico	0,059	0,058	0,04%	0,04%
Agua	104,100	104,000	70,01%	6,9,89%
Histidina	0,150	0,150	0,10%	0,10%
EDTA-2Na (0,1 M)	---	0,235	0%	0,005%

Ejemplo 7

Caracterización de las composiciones farmacéuticas del Ejemplo 6

Las muestras de las composiciones se almacenan en unos viales sellados a temperatura ambiente (25°C) y a una temperatura de 4°C. Periódicamente, las muestras se extraen y se analizan. La estabilidad de las composiciones bajo exposición a unas temperaturas y presiones elevadas, como las condiciones encontradas durante el autoclavado, se ensayan mediante el sellado de aproximadamente 5 ml de una muestra en un tubo de presión de 50 ml y colocando los tubos en un baño de aceite a una temperatura superior a 120°C durante por lo menos 15 minutos. Los tubos se enfrían en un baño de hielo y las muestras se extraen para el análisis.

El pH de las composiciones antes de la emulsificación en el microfluidificador (denominada premezcla), inicialmente después de la formulación, después de 2 semanas de almacenamiento a temperatura ambiente, después de 20 semanas de almacenamiento a temperatura ambiente, después de 2 semanas de almacenamiento a 4°C, y después de la exposición a una temperatura elevada se describen en la Tabla 2. La última columna describe el pH de las muestras almacenadas durante 20 semanas a temperatura ambiente después de haberlas expuesto a unas condiciones de temperaturas elevadas. Las muestras se dejan calentar hasta que su temperatura sea la temperatura ambiente antes de medir el pH con un medidor de pH de sonda modelo Orion 520A.

TABLA 2

pH de las composiciones farmacéuticas

Muestra	Premezcla	Inicial	2 semanas a 25°C	20 semanas a 4°C	2 semanas a 4°C	Temperatura elevada	Almacenado a temperatura elevada durante 20 semanas a 25°C
A	8,0	6,4	5,5	3,8	5,9	5,7	3,6
B	8,0	7,3	6,7	6,1	6,9	7,3	6,0
C	8,0	7,6	6,8	6,5	6,9	7,4	6,3
D	8,0	8,2	7,2	6,8	7,6	8,0	6,5
E	8,0	8,2	7,5	6,7	7,4	8,1	6,6

Las concentraciones iniciales del compuesto 1 en mg/ml y el cambio en la concentración tras el almacenamiento durante 2 semanas a una temperatura de 25°C y a una temperatura de 4°C y después de la exposición a unas temperaturas elevadas descritas en la Tabla 3. La última columna describe la concentración de fármaco de las muestras almacenadas durante 20 semanas a temperatura ambiente después de exponerlas a unas condiciones de temperatura elevada. Después de 20 semanas de almacenamiento a temperatura ambiente, las emulsiones de las composiciones que presentan 0% y 0,05% de histidina (Muestras A y B) que se habían expuesto a unas condiciones de temperatura elevada han empezado a separarse.

Las concentraciones se determinan mediante análisis de HPLC que utiliza un instrumento Agilent Series 1100 con un Zorbax bono RP 150 x 4,6 mm, columna de 5 µm. Las fases móviles utilizadas fueron A: TFA al 0,1% en

ES 2 332 514 T3

agua:acetonitrilo 98:2 y B: TFA al 0,1% en agua:acetonitrilo 10:90. La detección fue por absorbancia UV a una longitud de onda de 289 nm. Se utilizó una velocidad de flujo de 2 ml/min y una condición inicial al 2% de B durante 0,3 minutos. El gradiente es de 2% al 80% B en 2,7 minutos, 80% a 100% de B en 1,45 minutos y 100% a 2% B en 0,2 minutos.

TABLA 3

Concentración del compuesto 1 (mg/ml) de las composiciones farmacéuticas

Muestra	Inicial	Cambio a las 2 semanas a 25°C	Cambio a las 2 semanas a 4°C	Cambio a temperatura elevada	Concentración a temperatura elevada	Almacenado a elevada temperatura durante 20 semanas a 25°C
A	44,0	-3,1	-8,5	-7,2	36,8	
B	41,6	0,1	-4,8	-1,0	40,6	
C	43,3	-5,4	-4,9	-2,0	41,3	40,2
D	42,5	-0,6	-5,0	-1,9	40,6	40,0
E	41,7	-1,1	-4,3	-2,2	39,5	38,0
G					42,3	
H					43,1	

El tamaño medio de las partículas después del almacenamiento durante 2 semanas a una temperatura de 25°C y a una temperatura de 4°C, después de la exposición a unas temperaturas elevadas y después del almacenamiento durante 20 semanas tras la exposición a una temperatura elevada se describe en la Tabla 4. Los números entre paréntesis, cuando se proporcionan, son las desviaciones estándar de las distribuciones de tamaño de las partículas. Los análisis del tamaño de partículas se realizan con un analizador Coulter N4 plus que funciona a una temperatura de 20°C y a un ángulo de 90 grados. Las muestras se diluyen en agua para conseguir una intensidad de aproximadamente 2×10^5 .

TABLA 4

Tamaño medio de partículas (nm) de las composiciones farmacéuticas

Muestra	2 semanas a 25°C	2 semanas a 4°C	Temperatura elevada	Almacenado a elevada temperatura durante 20 semanas a 25°C
A	213	205	490	
B	184	184	234	
C	183	184	238	241 (46)
D	204	177	205	210 (45)
E	177	178	233	237 (48)
G			302 (60)	
H			317 (61)	

La inclusión de tampón de histidina en las muestras B a E da como resultado una reducción de los cambios en el pH durante la emulsificación, el almacenamiento, y la exposición a una temperatura elevada, cuando se compara con la muestra A, que no contiene un componente de histidina. La estabilización del pH de la muestra A es particularmente notable después del almacenamiento durante 20 semanas. Las muestras que incluyen un tampón de histidina también muestran una estabilidad mejorada en la concentración durante la exposición a una temperatura elevada y durante el almacenamiento a una temperatura de 4°C cuando se compara con la muestra A. Las composiciones de la invención, especialmente las de las muestras C, D y E, que se han expuesto a unas condiciones de temperatura elevada muestran menos del 4% de cambio en la concentración y un cambio insignificante en el tamaño de la partícula tras el almacenamiento durante 20 semanas a temperatura ambiente. Además, las muestras B a E y G y H presentan todas un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 330 nm después de la exposición a una temperatura elevada.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende:

éster propílico del ácido [4-[(*N,N*-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético;
un solvente inmiscible en agua;
un emulsionante;
un modificador de tonicidad;
entre 0,05% y 0,2% en peso de histidina; y
agua,

en la que el pH de la composición es superior a 7; y en la que la composición comprende además opcionalmente un conservante.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además un agente estabilizador.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que el agente estabilizador es el ácido oleico.

4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el solvente inmiscible en agua es el aceite de soja.

5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el emulsionante es la lecitina.

6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el modificador de la tonicidad es el glicerol.

7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición comprende un conservante, en la que el conservante comprende el ácido etilendiaminotetraacético.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende:

entre 2% y 5% en peso de éster propílico del ácido [4-[(*N,N*-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético;
entre 15% y 22% en peso de aceite de soja;
entre 1,2% y 2,6% en peso de lecitina;
entre 1,9% y 2,8% en peso de glicerol;
entre 0,01% y 0,1% en peso de ácido oleico; y
entre 0% y 0,2% en peso de ácido etilendiaminotetraacético.

9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición comprende además un agente terapéutico seleccionado de entre el grupo que consiste en un agente hipnótico sedante, un analgésico y un agente de parálisis.

10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la composición comprende además un analgésico.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que el analgésico es un opioide.

12. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, el comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:

combinar un emulsionante, un modificador de la tonicidad, histidina en una cantidad suficiente para comprender entre 0,05% y 0,2% en peso de la composición, agua, y opcionalmente un agente estabilizador y un conservante para formar una solución de fase acuosa

ajustar el pH de la solución de fase acuosa con una base, si es necesario, a un pH superior a 7;

combinar el éster propílico del ácido [4-[(*N,N*-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético con un solvente inmiscible en agua para formar una mezcla de fase lipídica; y

ES 2 332 514 T3

añadir la mezcla de fase lipídica a la solución de fase acuosa y emulsionar la mezcla resultante para formar la composición farmacéutica.

5 13. Procedimiento de estabilización del pH de una emulsión que presenta un pH superior a 7, comprendiendo la emulsión éster propílico del ácido [4-[(*N,N*-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético, un solvente inmiscible en agua, y agua, comprendiendo el procedimiento incluir un porcentaje en peso de histidina de entre 0,05% y 0,2% en la emulsión.

10 14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la utilización en terapia.

15 15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la utilización en la inducción o el mantenimiento de la anestesia o sedación en un mamífero.

16. Composición según la reivindicación 15, para la utilización con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico seleccionado de entre un agente hipnótico sedante, un analgésico, y un agente de parálisis.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65