



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 274 316**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03807993 .5**

(86) Fecha de presentación : **21.08.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1558227**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

(54) Título: **Composición anestésica inyectable que contiene 2,6-diisopropilfenol y procedimientos.**

(30) Prioridad: **08.10.2002 KR 20020061260**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

(73) Titular/es: **DAEWON PHARM. Co., Ltd.**
467-24 Kunja-dong
Kwangjin-gu 143-838 Seoul, KR

(72) Inventor/es: **Jee, Ung-Kil**

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 274 316 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

Composición anestésica inyectable que contiene 2,6-diisopropilfenol y procedimientos.

5 Campo técnico

Esta invención está relacionada con una composición farmacéutica, que es inyectable parenteralmente en seres humanos o animales, para la inducción o el mantenimiento de anestesia, esto es, una composición anestésica inyectable en una fase acuosa que comprende 2,6-diisopropilfenol (esto es, propofol) como ingrediente activo.

10 Antecedentes de la técnica

El 2,6-diisopropilfenol, que se utiliza como anestésico, tiene un carácter lipofílico y es así capaz de atravesar fácilmente la barrera hemato-encefálica. Debido a su carácter lipofílico, el 2,6-diisopropilfenol es insoluble en agua, lo que ha resultado en una dificultad en el desarrollo de una formulación para inyección intravenosa.

En el presente, hay disponible comercialmente (AstraZeneca) una formulación inyectable que comprende propofol emulsionado con aceite de soja, fosfolípidos y glicerina. Esta emulsión inyectable es problemática debido a que su apariencia lechosa hace difícil la detección de impurezas a simple vista. Adicionalmente, el tamaño de partícula relativamente grande ($>100\ \mu\text{m}$) puede conducir a la formación de trombos en capilares y en vasos de sangre periférica.

Las patentes de EE.UU. Nos. 4.056.635 y 4.798.846 revelan composiciones farmacéuticas para anestesia general, que se administran parenteralmente a seres humanos o animales, que comprenden un tensioactivo, tal como CREMOPHOR EL[®] o polisorbato 80 (TWEEN 80[®]), y solventes no miscibles con agua, tales como el oleato de etilo o el aceite de ricino y un solvente adicional, tal como etanol, polietilenglicol o propilenglicol. Estas composiciones farmacéuticas, sin embargo, tienen inconvenientes significativos en cuanto a que provocan efectos adversos, y se pueden inducir respuestas de hipersensibilidad contra los CREMOPHORS[®] en seres humanos y animales.

El uso de polisorbato 80 como tensioactivo se revela en la Publicación Internacional No. WO97/10814, sin embargo, el problema de hipersensibilidad se ha detectado también en anestésicos que contienen polisorbato 80.

El documento WO0078301 revela una microemulsión de propofol. La formulación no incluye CREMOPHOR EL[®] que está considerado como alergénico.

Así, mientras que los productos que contienen propofol y los procedimientos de utilización del mismo se conocen previamente en el campo y se adaptan generalmente a sus limitados objetivos, éstos poseen ciertas deficiencias inherentes que descartan su utilidad global como anestesia. En vista de lo mencionado anteriormente, se consideraría que el suministro de una composición anestésica inyectable, que contenga propofol, que sea ópticamente clara y que no produzca una reacción de hipersensibilidad sería un avance significativo en la técnica.

Descripción de la invención

Una ventaja de la presente invención es proporcionar una composición anestésica inyectable que no induzca una reacción de hipersensibilidad.

Otra ventaja de la invención es proporcionar una composición anestésica inyectable, ópticamente clara, que facilite la detección de impurezas o de materia extraña contenida en ella a simple vista.

En una forma de realización de la invención, una composición anestésica inyectable comprende una microemulsión que comprende una mezcla de 2,6-diisopropilfenol, hidroxistearato de polietilenglicol 660, éter de polietilenglicol del alcohol tetrahidrofurfúrico y un medio acuoso. La composición puede incluir adicionalmente un tensioactivo seleccionado entre el grupo constituido por sales biliar, lecitina y mezclas de los mismos. El tensioactivo está presente en una cantidad de 0,1 a 0,5% en peso. En otra forma de realización de la invención, el medio acuoso comprende un agente de ajuste de la tonicidad en una cantidad suficiente para obtener las condiciones isotónicas correspondientes al plasma sanguíneo. Las agentes de ajuste de la tonicidad incluyen trehalosa, glucosa, fructosa, glicerol, sorbitol, manitol, sacarosa, xilitol, cloruro sódico y mezclas de los mismos. En ciertas formas de realización de la invención, la composición comprende de 1 a 2% en peso de 2,6-diisopropilfenol, de 5 a 10% en peso de hidroxistearato de polietilenglicol 660, de 10 a 25% en peso del éter de polietilenglicol del alcohol tetrahidrofurfúrico y de 63 a 84% en peso de un medio acuoso.

Otra forma de realización de la invención está relacionada con un procedimiento para hacer inyectable la composición anestésica que comprende:

(a) mezclar hidroxistearato de polietilenglicol 660 con un medio acuoso para dar lugar a una mezcla acuosa, y calentamiento y enfriamiento posterior hasta temperatura ambiente de la mezcla acuosa para dar lugar a una solución acuosa;

(b) añadir 2,6-diisopropilfenol al éter de polietilenglicol del alcohol tetrahydrofurfurílico para dar lugar a una mezcla en una fase oleosa, y calentamiento y enfriamiento posterior hasta temperatura ambiente de la mezcla en fase oleosa para dar lugar a una solución en fase oleosa;

5 (c) mezclar la solución acuosa y la solución en fase oleosa con agitación para dar lugar a una mezcla agitada; y

(d) calentar la mezcla agitada con agitación adicional y enfriamiento posterior hasta temperatura ambiente para dar lugar a una microemulsión, dando lugar por tanto a una composición anestésica inyectable.

10

Todavía otra forma de realización de la invención está relacionada con una composición para anestesiarse a un animal o ser humano que comprende inyección del animal o ser humano con una cantidad de composición anestésica efectiva para inducir o mantener anestesia, en la que la composición comprende una microemulsión que comprende una mezcla de 2,6-diisopropilfenol, hidroxistearato de polietilenglicol 660, éter de polietilenglicol del alcohol tetrahydrofurfurílico y un medio acuoso.

15

Descripción detallada de la invención

Debe notarse que, como se utiliza en esta memoria y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “uno/a” y “el” incluyen a los referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a una composición anestésica que comprende “un tensioactivo” incluye una mezcla de uno o más de tales tensioactivos, la referencia a “un medio acuoso” incluye la referencia a dos o más de tales medios acuosos, y la referencia a un “agente espesante” incluye la referencia a una mezcla de dos o más de tales agentes espesantes.

25

Al describir y reivindicar la presente invención, se utilizará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones que se establecen a continuación.

Como se utiliza aquí, “constituido por” y los equivalentes gramaticales del mismo excluyen cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado en la reivindicación.

30

Como se utiliza aquí, un compuesto “farmacéuticamente aceptable” es uno que es adecuado para su uso con seres humanos y/o animales sin efectos colaterales adversos excesivos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Preferiblemente, como se utiliza aquí, el término “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora Federal o gobierno oficial o listado en la “Pharmacopeia” de EE.UU u otra farmacopea reconocida generalmente para su utilización en animales, y más particularmente en seres humanos.

35

Como se utiliza aquí, “medio acuoso” significa líquido que contiene agua, que puede contener también sales, tampones, agentes para ajustar el pH, agentes de ajuste de la tonicidad.

40

Como se utiliza aquí, “sales biliares” son sales farmacéuticamente aceptables del ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido quenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido isoursodesoxicólico, ácido lagodesoxicólico, ácido glicocólico, ácido taurocólico, ácido glicodesoxicólico, ácido glicokenodesoxicólico, ácido dehidrocólico, ácido hiocólico, ácido hiodesoxicólico, y similares, y mezclas de los mismos.

45

Como se utiliza aquí, los términos “ópticamente claro” y similares significan que la composición presenta una transmitancia a 660 nm mayor del 90%, generalmente mayor del 94%, y más generalmente mayor del 97%.

Como se utiliza aquí, “PBS” significa solución salina tamponada con fosfato, esto es, 0,01 M Na_2HPO_4 , 0,15 M NaCl, pH 7,2.

50

Debido a que se proyecta que la composición del anestésico de la presente invención se administre a un animal de sangre caliente, incluyendo seres humanos, los ingredientes deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales y seres humanos.

55

La presente invención está dirigida a una composición anestésica inyectable que comprende una microemulsión que comprende 2,6-diisopropilfenol, como ingrediente activo, y el tensioactivo hidrofílico, hidroxistearato de polietilenglicol 660 (CAS N.º. 70142-34-6), y el cotensioactivo y cosolvente, éter de polietilenglicol del alcohol tetrahydrofurfurílico (CAS N.º. 31692-85-0), en el que la microemulsión está formada por una mezcla de estos ingredientes con un medio acuoso.

60

El 2,6-diisopropilfenol, que es un anestésico inyectable ampliamente utilizado, se añade típicamente a las composiciones farmacéuticas en una cantidad de 1-2% en peso para su uso como anestesia general. Si el 2,6-diisopropilfenol se añade en una cantidad menor del 1% en peso en un individuo animal o ser humano, puede que no se alcance suficiente anestesia. Si la cantidad añadida de 2,6-diisopropilfenol excede el 2% en peso, entonces pueden ocurrir efectos adversos debido a sobredosis del agente anestésico.

65

ES 2 274 316 T3

El hidroxistearato de polietilenglicol 660, utilizado en la presente invención como un tensioactivo, está disponible comercialmente como SOLUTOL® (BASF). Por ejemplo, el producto conocido como SOLUTOL HS 15® es conocido y disponible comercialmente.

5 En una forma de realización de la invención, el tensioactivo hidroxistearato de polietilenglicol 660 está incluido en el agente anestésico inyectable en una cantidad del 5-10% en peso, pero su contenido no se limita a este intervalo. Esto es, es posible añadir el tensioactivo en una cantidad menor del 5% o mayor del 10%. Sin embargo, teniendo en consideración el intervalo del contenido del ingrediente activo, 2,6-diisopropilfenol, el contenido del tensioactivo es generalmente mayor del 5%. Además, en presencia de 2,6-diisopropilfenol añadido en la cantidad máxima del 2% en peso, el tensioactivo presenta buena solubilidad incluso cuando se añade en una cantidad del 10% en peso.

Otro aditivo, el éter de polietilenglicol del alcohol tetrahidrofurfurílico también está disponible comercialmente como GLYCOFUROL® (GF), que se ejemplifica como GLYCOFUROL 75®.

15 En una forma de realización típica de la presente invención, el cotensioactivo y el cosolvente, éter de polietilenglicol del alcohol tetrahidrofurfurílico, que actúa como un agente auxiliar para la disolución del ingrediente activo, 2,6-diisopropilfenol, está contenido en el anestésico inyectable en una cantidad del 10-25% en peso, pero su contenido no se limita a este intervalo. Cuando las cantidades del ingrediente activo, 2,6-diisopropilfenol, y del tensioactivo principal, hidroxistearato de polietilenglicol 660, están en los intervalos descritos anteriormente, la cantidad de agente auxiliar, éter de polietilenglicol del alcohol tetrahidrofurfurílico, en el intervalo descrito es suficiente para obtener una solución acuosa inyectable clara.

Si se desea, el agente anestésico inyectable de acuerdo con la presente invención puede incluir adicionalmente otros tensioactivos, que incluyen una sal biliar, tal como desoxicolato sódico, y lecitina, y tal selección de tensioactivos puede ser determinada fácilmente por cualquiera con los conocimientos habituales de la técnica. Las cantidades ilustrativas de sales biliares y lecitinas están en el intervalo de 0,1-0,5% en peso.

El medio de dispersión, que es un medio acuoso, puede ser agua destilada farmacéuticamente aceptable para inyección parenteral o una solución acuosa preparada por adición al agua destilada de una cantidad adecuada de un agente para el ajuste de la tonicidad, para dar una condición isotónica. Para mantener la condición isotónica, la osmolaridad es 200-900 mOsmol/kg, y generalmente, 260-390 mOsmol/kg. Los ejemplos de agentes para el ajuste de la tonicidad pueden incluir trehalosa, glucosa, fructosa, glicerol, sorbitol, manitol, sacarosa, xilitol, cloruro sódico, y mezclas de los mismos.

Además de los ingredientes anteriores, se pueden utilizar en la presente invención los aditivos utilizados comúnmente en la técnica. Por ejemplo, el agente anestésico inyectable puede incluir un líquido excipiente, que se ejemplifica con etanol, propilenglicol, glicerol, trietilenglicol, polietilenglicol, y mezclas de los mismos. También se puede utilizar un regulador del pH para ajustar el pH en el intervalo de 5,5 a 9,5, y los ejemplos de reguladores de pH incluyen ácido cítrico, acetato, ácido fosfórico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

Además, el agente anestésico inyectable puede incluir adicionalmente cualquiera de los aditivos siguientes en una cantidad farmacéuticamente aceptable: un agente espesante, un absorbente, un estabilizador de luz, un inhibidor de la cristalización, un agente acomplejante, un antioxidante y un antiséptico. Agentes de espesamiento ilustrativos incluyen metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, y mezclas de los mismos. Ejemplos ilustrativos de agentes acomplejantes incluyen EDTA y sales del mismo, fosfato, nitrato, acetato, citrato y mezclas de los mismos. Antioxidantes ilustrativos incluyen ácido ascórbico, compuestos de sulfato, L-cisteína, ácido tiodipropionico, ácido tioláctico, monotioglicerol, propilgalato, y mezclas de los mismos. Antisépticos ilustrativos incluyen metil *p*-oxibenzoato, *p*-oxibenzoato de propilo, éster de PHB, clorobutanol, bencilalcohol, butanol, butano-1,3-diol, sales de clorohexidina, ácido benzoico y sus sales, ácido sórbico, y mezclas de los mismos.

El agente anestésico inyectable de tipo microemulsión, que comprende los ingredientes anteriores de acuerdo con la presente invención, ilustrativa y típicamente tiene un tamaño de partícula de 15-35 nm.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento de preparación de tal composición anestésica inyectable que contiene 2,6-diisopropilfenol (nombre genérico: propofol) como ingrediente activo, que se dispersa homogéneamente en un medio acuoso para dar una emulsión clara, que incluye (1) disolución de Solutol® en un medio acuoso por su adición a agua destilada para inyección parenteral o a una solución acuosa que contiene un agente de ajuste de la tonicidad, y calentamiento, por ejemplo a 40-80°C o más típicamente 50-70°C, y posterior enfriamiento de la mezcla resultante hasta temperatura ambiente para dar lugar a una solución acuosa; (2) adición de una cantidad efectiva de propofol al GLYCOFUROL® comúnmente utilizado en una preparación inyectable, calentamiento a 40-80°C o más típicamente 50-70°C con agitación, y posterior enfriamiento de la mezcla resultante hasta temperatura ambiente para dar lugar a una solución en fase oleosa; (3) adición de una cantidad adecuada de la solución en fase oleosa a la solución acuosa, a temperatura ambiente, y posterior mezclado de la combinación con agitación para permitir las reacciones entre los componentes; y (4) calentamiento de la mezcla de reacción de nuevo, ilustrativamente a 40-80°C y más típicamente a 50-70°C con agitación, y posterior enfriamiento hasta temperatura ambiente. La etapa 4 se repite generalmente tres o más veces para producir una microemulsión clara.

Debido a que se forma fácilmente una microemulsión sólo por mezclado con agitación, de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, la composición anestésica inyectable de tipo emulsión clara, de acuerdo con la presente invención, se puede preparar de forma simple sin utilizar un equipo altamente costoso, tal como un homogeneizador o un microfluidizador, los cuales se utilizan comúnmente en la técnica.

La presente invención será explicada en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos junto con las figuras acompañantes.

Como se describió anteriormente, la composición anestésica inyectable presentemente descrita no induce hipersensibilidad en animales o seres humanos, y es clara ópticamente, lo que permite la detección de impurezas a simple vista, haciendo posible así la prevención de efectos adversos derivados de tales impurezas.

Ejemplo 1

Primero, se añadieron 7,5 g de Solutol HS 15® (BASF) a 50 ml de agua destilada para inyección parenteral, y la mezcla se calentó a 60°C para disolver el Solutol HS® en el medio acuoso. Separadamente, se mezclaron 15 g de Glycofurol 75® (disponible comercialmente de GF) con 1 g de propofol con calentamiento, y la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente para dar lugar a una solución en fase oleosa. La solución en fase oleosa se añadió a una solución en fase acuosa poco a poco con agitación a temperatura ambiente. Después de terminada la adición, la mezcla se mezcló bien por agitación a 50-80°C, y posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente. Las etapas de agitación a 50-80°C y enfriamiento se realizaron tres veces más, lo que resultó en la formación de una microemulsión clara.

Posteriormente, se añadieron 26,5 ml de 1/15 M de solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) a la microemulsión, generándose así 100 ml de una preparación al 1% inyectable, que contenía propofol en una cantidad del 1% en peso.

Utilizando los procedimientos convencionales conocidos en la técnica, se analizaron la claridad óptica, pH, tamaño de partícula, y potencial zeta de la preparación inyectable resultante, y los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 2

Para investigar los efectos del fármaco propofol en las propiedades físicas y químicas de las preparaciones inyectables cuando se incrementaba la cantidad de propofol, se preparó otra preparación inyectable de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, excepto por la adición de 1,1 g de propofol, y por la producción de una preparación inyectable con un volumen total de 110 ml, por adición de 10 ml más de agua destilada.

Utilizando los procedimientos convencionales conocidos en la técnica, se analizaron la claridad óptica, pH, tamaño de partícula, y potencial zeta de la preparación inyectable resultante, y los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 3

Se preparó una preparación inyectable de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, excepto por el uso de una solución del 10% de dextrosa como medio acuoso.

Utilizando los procedimientos convencionales conocidos en la técnica, se analizaron la claridad óptica, pH, tamaño de partícula, y potencial zeta de la preparación inyectable resultante, y los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 4

Se preparó una preparación inyectable de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2, excepto por el uso de una solución del 10% de dextrosa como medio acuoso.

Utilizando los procedimientos convencionales conocidos en la técnica, se analizaron la claridad óptica, pH, tamaño de partícula, y potencial zeta de la preparación inyectable resultante, y los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Transmitancia, pH, tamaño de partícula y potenciales zeta de las preparaciones inyectables en los Ejemplos 1 a 4

Preparación	Transmitancia (%)		pH	Tamaño de partícula (nm)	Potencial zeta (mV)
	540 nm	660 nm			
Ejemplo 1	96,1	97,75	7,71	16,7	-2,41— -2,56
Ejemplo 2	95,35	97,12	7,71	17,5	-3,85— -4,18
Ejemplo 3	97,05	98,51	7,60	16,5	-4,02— -4,05
Ejemplo 4	96,86	98,53	7,63	16,9	-2,27— -2,88

25 Ejemplos 5-8

Primero, se añadieron 7,5 g de Solutol HS 1® (BASF) a 50 ml de una solución del 10 % de dextrosa y la mezcla se calentó de 50 a 80°C para disolver el Solutol HS 15® en el medio acuoso. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente para generar una solución acuosa. Separadamente, se mezclaron 15 g de Glycofurol 75® (GF) con 250 mg de una sal biliar (desoxicolato sódico) y 500 mg de 99% de lecitina de huevo, y la mezcla se calentó a 50-80°C para disolver los ingredientes. A continuación, se añadió 1 g (Ejemplo 5), 1,1 g (Ejemplo 6), 1,2 g (Ejemplo 7), ó 1,3 g (Ejemplo 8) de propofol a la mezcla resultante y se disolvió completamente, generándose así una solución en fase oleosa. La solución en fase oleosa se añadió a una solución acuosa poco a poco con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 5 minutos con agitación y posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente. Las etapas de agitación a 60°C y enfriamiento se repitieron tres veces más, generándose la formación de una microemulsión clara.

Posteriormente, se añadieron 25 ml de 1/15 M de solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) a la microemulsión, generándose así 100 ml de una preparación al 1% inyectable, a la que se añadió un medio acuoso de acuerdo con la utilización deseada.

Utilizando los procedimientos convencionales conocidos en la técnica, se analizaron la claridad óptica, y el tamaño de partícula de la preparación inyectable resultante, y los resultados se muestran en la Tabla 2.

45 Ejemplos 9-12

Las preparaciones inyectables de los Ejemplos 9 a 12 se prepararon de acuerdo a los mismos procedimientos de los Ejemplos 5 a 8, excepto por la utilización de una solución del 20% de trehalosa como medio acuoso.

Utilizando los procedimientos convencionales conocidos en la técnica, se analizaron la claridad óptica, y el tamaño de partícula de la preparación inyectable resultante, y los resultados se muestran en la Tabla 2.

55 Ejemplos 13-16

Las preparaciones inyectables de los Ejemplos 13 a 16 se prepararon de acuerdo a los mismos procedimientos de los Ejemplos 5 a 8, excepto por la utilización de una solución de 10 ml del 10% de trehalosa como medio acuoso.

Utilizando los procedimientos convencionales conocidos en la técnica, se analizaron la claridad óptica, y el tamaño de partícula de la preparación inyectable resultante, y los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Claridad óptica y tamaño de partícula de las preparaciones inyectables de los Ejemplos 5-16

Preparación inyectable	Claridad óptica (%, a 660nm)	Tamaño de partícula (nm)
Ejemplo 5	99,16	26,2
Ejemplo 6	98,95	25,5
Ejemplo 7	99,38	24,6
Ejemplo 8	98,75	26,0
Ejemplo 9	100,00	33,6
Ejemplo 10	99,83	34,3
Ejemplo 11	99,74	29,7
Ejemplo 12	99,03	34,2
Ejemplo 13	98,71	29,1
Ejemplo 14	99,57	27,6
Ejemplo 15	98,92	25,2
Ejemplo 16	99,14	25,6

Ejemplos 17-19

De acuerdo con la Tabla 3, se utilizó solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) como medio acuoso en el Ejemplo 17, se utilizó una solución del 10% de trehalosa en el Ejemplo 18 y se utilizó agua destilada para inyección en el Ejemplo 19. Se preparó una solución en fase oleosa en cada uno de los Experimentos 17-19 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7. Se preparó una preparación del 1% inyectable en cada uno de los Ejemplos 17-19 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se obtuvo un volumen final de 120 ml.

Tabla 3. Composiciones de las preparaciones inyectables de los Ejemplos 17 a19

	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19
Soluciones acuosas	50 ml PBS	50 ml 10% trehalosa	50 ml de agua destilada
	7,5 g Solutol [®]	7,5 g Solutol [®]	7,5 g Solutol [®]
Soluciones en fase oleosa	15 g Glycofurol [®]	15 g Glycofurol [®]	15 g Glycofurol [®]
	250 mg SDC	250 mg SDC	250 mg SDC
	500 mg 99% lecitina de huevo	500 mg 99% lecitina de huevo	500 mg 99% lecitina de huevo

ES 2 274 316 T3

	1,2 g propofol	1,2 g propofol	1,2 g propofol
PBS	q.s.	q.s.	q.s.
Volumen total	120 ml	120 ml	120 ml

Utilizando los procedimientos convencionales conocidos en la técnica, se analizaron el pH, la claridad óptica, la viscosidad y el tamaño de partícula de la preparación inyectable resultante, y los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4				
Preparación inyectable	pH	Claridad óptica a 660 nm (%)	Viscosidad (mPa.s)	Tamaño de partícula (nm)
Ejemplo 17	7,6	98,7	0,8747	26,5
Ejemplo 18	7,4	97,9	0,8764	27,1
Ejemplo 19	7,5	99,0	0,8705	23,2

Ejemplo 20

De acuerdo con la Tabla 5, se utilizó una solución de dextrosa como medio acuoso en lugar de una solución de trehalosa, y se preparó una solución de fase oleosa por reducción de la cantidad de lecitina de huevo a 250 mg y adición de 1,1 g del fármaco propofol. En cada Ejemplo, se formuló una preparación del 1% inyectable de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se obtuvo un volumen final de 110 ml.

Tabla 5. Composiciones de las preparaciones inyectables			
	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19
Soluciones acuosas	50 ml de agua destilada	50 ml 10% dextrosa	50 ml de 10% de dextrosa
	7,5 g Solutol [®]	7,5 g Solutol [®]	7,5 g Solutol [®]

5	Soluciones en fase oleosa	15 g Glycofuro [®]	15 g Glycofuro [®]	15 g Glycofuro [®]
		250 mg SDC	250 mg SDC	250 mg SDC
10		250 mg 99% lecitina de huevo	250 mg 99% lecitina de huevo	250 mg 99% lecitina de huevo
		1,1 g propofol	1,1 g propofol	1,1 g propofol
15	PBS	q.s.	q.s.	q.s.
20	Volumen total	110 ml	110 ml	110 ml

Utilizando los procedimientos convencionales conocidos en la técnica, se analizaron el pH y la claridad óptica de la preparación inyectable resultante, y los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6		
Preparaciones inyectables	pH	Claridad óptica a 660 nm (%)
Ejemplo 17	7,5	96,04
Ejemplo 18	6,7	94,93
Ejemplo 19	6,9	97,24

Ejemplo experimental 1

Análisis del efecto anestésico de la preparación inyectable

La preparación inyectable del Ejemplo 5 se comparó con la emulsión de base oleosa DIPRIVAN en lo que se refiere al efecto anestésico de acuerdo a las cantidades administradas de la misma, así como de la presión sanguínea y de la respiración en conejos. Tres conejos de aproximadamente 3 kg de peso corporal se utilizaron en cada caso. Después de inmovilizar a los conejos sobre una tabla de disección, se insertó un catéter venoso de calibre 24 en la vena de la oreja, y se inyectó el agente anestésico a través del catéter. Después de medir los niveles basales de presión venosa de la oreja del conejo, se inyectó el agente anestésico a una tasa de 1 ml/kg/h. Después de 10 minutos, la presión venosa de la oreja del conejo se midió otra vez. Posteriormente, la cantidad inyectada del agente anestésico se incremento a 2 ml/kg/h, 4 ml/kg/hr, 6 ml/kg/hr, 8ml/kg/hr, 10ml/kg/hr a intervalos de 10 minutos.

El efecto anestésico del tratamiento se evaluó por inserción de un catéter arterial de calibre 24 en la arteria de la oreja y medida de la presión arterial de la oreja del conejo. La inducción de anestesia en conejos se evaluó por estimulación de la córnea con una gasa, o investigando la respuesta en el extremo de la nariz del conejo después de pincharle con una aguja, procedimiento denominado estimulación por pinchazo.

ES 2 274 316 T3

Los resultados se muestran en las Tablas 7 y 8.

Tabla 7. Efecto de la preparación inyectable del Ejemplo 5 en la inducción de anestesia en conejos

	Conejo No.	Línea base	Tasa de dosis (ml/kg/h)					
			1	2	4	6	8	10
PS (S/D)	1	105/70	105/71	95/70	79/61	73/61	61/47	68/48
	2	100/65	94/61	89/60	80/70	74/65	71/62	69/58
	3	100/70	92/64	90/65	87/65	107/83	87/62	83/53
Estimulación de la córnea	1	+++	+++	+++	+	+	+	+
	2	+++	+++	+++	++	+	+	+
	3	+++	+++	+++	++	++	+	+
Estimulación por pinchazo	1	+++	+++	+++	+	+	+	+
	2	+++	+++	+++	++	+	+	+
	3	+++	+++	+++	++	+	∇	-
Dificultad de respiración	1	-	-	-	-	-	-	+
	2	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 8. Efecto del DIPRIVAN en la inducción de anestesia en conejos

	Conejo No.	Línea base	Tasa de dosis (ml/kg/h)					
			1	2	4	6	8	10
PS (S/D)	4	79/61	82/65	83/64	65/52	84/63	84/60	81/61
	5	100/66	110/69	92/70	85/73	82/66	anestesiado	muerto
	6	91/63	85/63	83/60	60/54	63/57	70/59	70/59
Estimulación de la córnea	4	+++	+++	+++	+++	+	+	∇
	5	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
	6	+++	+++	++	+	+	+	∇
Estimulación por pinchazo	4	+++	+++	+++	++	+	+	∇
	5	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
	6	+++	+++	++	+	+	+	∇
Dificultad de respiración	4	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	muerto
	6	-	-	-	-	-	-	-

ES 2 274 316 T3

Como es aparente de los datos de las Tablas 7 y 8, la preparación inyectable del Ejemplo 5 tiene un efecto similar al que DIPRIVAN.

5 Ejemplo experimental 2

Ensayo de estabilidad de las formulaciones inyectables de los Ejemplos 5 a 16

10 La estabilidad de las preparaciones inyectables de los Ejemplos 5 a 16 se analizó mediante HPLC, después de haber sido mantenidas en almacenamiento en frío durante 90 días. La bomba fue un modelo 510 de Waters y el detector fue un modelo 486 de Waters. La columna fue Intersil ODS 3,5 μm 4,6 x 250 mm de GL Science. La fase móvil fue acetonitrilo:agua:ácido acético (pH 2,0) a una relación 70:30:0,1. El tamaño de la muestra inyectada fue de 50 μl , y el fraccionamiento se llevó acabo a una tasa de flujo de 1,2 ml/min. La detección se realizó a 276 nm.

15 Los resultados de estos ensayos de HPLC mostraron que todas las formulaciones tenían estabilidades en el intervalo del 98 al 100%.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición anestésica inyectable que comprende una microemulsión que comprende una mezcla de 2,6-diisopropilfenol, hidroxistearato de polietilenglicol 660, éter de polietilenglicol del alcohol tetrahidrofurfurílico y un medio acuoso.
2. La composición de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un tensioactivo seleccionado entre el grupo constituido por sales biliares, lecitina y mezclas de los mismos.
- 10 3. La composición de la reivindicación 2, en la que el tensioactivo es una sal biliar.
4. La composición de la reivindicación 2, en la que el tensioactivo es lecitina.
- 15 5. La composición de la reivindicación 2, en la que el tensioactivo es una mezcla de sal biliar y lecitina.
6. La composición de una de las reivindicaciones 2 a 5, en la que la composición comprende de 0,1 a 0,5% en peso del tensioactivo.
- 20 7. La composición de las reivindicaciones 2, 3 ó 5, en la que la sal biliar se selecciona entre el grupo constituido por una sal farmacéuticamente aceptable del ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido quenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido isoursodesoxicólico, ácido lagodesoxicólico, ácido glicocólico, ácido taurocólico, ácido glicodesoxicólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido dehidrocólico, ácido hiocólico, ácido hiodesoxicólico y mezclas de los mismos.
- 25 8. La composición de una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el medio acuoso comprende un agente de ajuste de la tonicidad en una cantidad suficiente para obtener una condición isotónica que corresponde a la del plasma sanguíneo.
- 30 9. La composición de la reivindicación 8, en la que el agente de ajuste de la tonicidad es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por trehalosa, glucosa, fructosa, glicerol, sorbitol, manitol, sacarosa, xilitol, cloruro sódico y mezclas de los mismos.
10. La composición de una de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la composición comprende de 1 a 2 % en peso de 2,6-diisopropilfenol.
- 35 11. La composición de una de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición comprende de 5 a 10% en peso de hidroxistearato de polietilenglicol 660.
- 40 12. La composición de una de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la composición comprende de 10 a 25% en peso del éter de polietilenglicol del alcohol tetrahidrofurfurílico.
13. La composición de una de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende adicionalmente un miembro seleccionado entre el grupo constituido por excipientes líquidos, reguladores de pH, agentes de espesamiento, absorbentes, estabilizadores de luz, inhibidores de la cristalización, agentes acomplejantes, antioxidantes, antisépticos, y una mezcla de los mismos.
- 45 14. La composición de la reivindicación 13 en la que la composición comprende un excipiente líquido seleccionado entre el grupo constituido por etanol, propilenglicol, glicerol, trietilenglicol, polietilenglicol, y una mezcla de los mismos.
- 50 15. La composición de la reivindicación 13 en la que la composición comprende un regulador de pH seleccionado entre el grupo constituido por ácido cítrico, acetato, ácido fosfórico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.
- 55 16. La composición de la reivindicación 13 en la que la composición comprende un agente espesante seleccionado entre el grupo constituido por metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, y mezclas de los mismos.
- 60 17. La composición de la reivindicación 13 en la que la composición comprende un agente acomplejante seleccionado entre el grupo constituido por EDTA y sales del mismo, fosfato, nitrato, acetato, citrato y mezclas de los mismos.
- 65 18. La composición de la reivindicación 13 en la que la composición comprende un antioxidante seleccionado entre el grupo constituido por ácido ascórbico, compuestos de sulfato, L-cisteína, ácido tiopropionico, ácido tioláctico, monotioglicerol, propilgalato, y mezclas de los mismos.

ES 2 274 316 T3

19. La composición de la reivindicación 13 en la que la composición comprende un antiséptico seleccionado entre el grupo constituido por metil *p*-oxibenzoato, *p*-oxibenzoato de propilo, éster de PHB, clorobutanol, bencilalcohol, butanol, butano-1,3-diol, sales de clorohexidina, ácido benzoico y sus sales, ácido sórbico, y mezclas de los mismos.

20. La composición de una de las reivindicaciones 1 a 19, en la que la composición muestra una transmitancia a 660 nm de más del 90%.

21. Un procedimiento para hacer una composición anestésica inyectable que comprende: (a) mezclar hidroxiestearato de polietilenglicol 660 con un medio acuoso para dar lugar a una mezcla acuosa, y calentamiento y enfriamiento posterior hasta temperatura ambiente de la mezcla acuosa para dar lugar a una solución acuosa; (b) añadir 2,6-diisopropilfenol al éter de polietilenglicol del alcohol tetrahidrofurfúrico para dar lugar a una mezcla en fase oleosa y calentamiento y enfriamiento posterior hasta temperatura ambiente de la mezcla en fase oleosa para dar lugar a una solución en fase oleosa; (c) mezclar la solución acuosa y la solución en fase oleosa con agitación para dar lugar a una mezcla agitada; y (d) calentar la mezcla agitada con agitación adicional y enfriamiento posterior hasta temperatura ambiente para dar lugar a una microemulsión, dando lugar por tanto a una composición anestésica inyectable.

22. El procedimiento de la reivindicación 21 en el que el calentamiento de la mezcla acuosa, la mezcla en fase oleosa y la agitación de la mezcla se llevan a cabo a 40-80°C.

23. Uso de una composición de acuerdo a la reivindicación 1 para la manufactura de un medicamento para la inducción o mantenimiento de anestesia en un animal o en un ser humano.

24. Un medicamento que comprende una microemulsión que comprende una mezcla de 2,6-diisopropilfenol, hidroxiestearato de polietilenglicol 660, éter de polietilenglicol del alcohol tetrahidrofurfúrico y un medio acuoso para su utilización como anestésico.