

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 002**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2016 PCT/AU2016/051209**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.06.2017 WO17096427**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2016 E 16871823 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024 EP 3383371**

54 Título: **Formulación farmacéutica**

30 Prioridad:

09.12.2015 AU 2015905089
28.04.2016 US 201662329166 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.10.2024

73 Titular/es:

AVECHO BIOTECHNOLOGY LIMITED (100.0%)
Unit A8, 2A Westall Road
Clayton, VIC 3168, AU

72 Inventor/es:

EL-TAMIMY, MAHMOUD

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 2 981 002 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

Formulación farmacéutica

5 Campo técnico

La invención se refiere a una formulación, más particularmente a una formulación farmacéutica.

10 Antecedentes

10 En esta memoria descriptiva, cuando se haga referencia o se analice un documento, acto o elemento de conocimiento, esta referencia o análisis no es una admisión de que el documento, acto o elemento de conocimiento, o cualquier combinación de estos, en la fecha de prioridad, estaba disponible al público, era conocido por el público, formaba parte del conocimiento general común; o se sabía que era relevante para intentar resolver cualquier problema con el que se relaciona esta memoria descriptiva.

15 Se han desarrollado tecnologías de administración de fármacos para mejorar la biodisponibilidad, seguridad, duración, inicio o liberación de un agente activo.

20 Cuando se desarrollan tecnologías de administración de fármacos, los problemas que probablemente surjan incluyen compatibilizar el sistema de administración de fármacos y el agente activo, mantener una duración adecuada y efectiva, que existan posibles efectos secundarios y satisfacer la comodidad y el cumplimiento terapéutico del paciente. Como consecuencia, muchas tecnologías de administración de fármacos no alcanzan las mejoras y requisitos deseados. Existe la necesidad de tecnologías de fármacos mejoradas o alternativas.

25 El documento JP H11 43436 A divulga una composición farmacéutica obtenida incluyendo preferentemente el 99,5 % en peso o más de un fosfato de tocoferol y/o una sal de este (por ejemplo, una sal de un metal alcalino) como principio activo y, por ejemplo, el 3 % en peso o menos de P,P'- difosfato de bis(tocoferol) y/o una sal de este. Las composiciones tienen buenas propiedades de manipulación, digestibilidad y absorción, y estabilidad, así como una excelente acción para trastornos de la circulación sanguínea periférica, mediante la inclusión de un fosfato de tocoferol como principio activo.

30 El documento WO 2004/010941 divulga composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden 2,6-diisopropilfenol (propofol) y dos o más excipientes en forma de una mezcla acuosa. Las composiciones que contienen propofol son preferentemente estériles y se administran por vía parenteral a cualquier animal, incluidos los seres humanos. Las composiciones también son química y físicamente estables en una amplia gama de condiciones ambientales.

Sumario

40 De acuerdo con ello, un primer aspecto de la presente invención proporciona una formulación que comprende un tensioactivo primario, un fosfato de tocol, agua, un agente activo y, opcionalmente, un aceite, en donde una fase hidrófoba comprende el agente activo y/o el aceite opcional, en donde el tensioactivo primario está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p de la cantidad total de la formulación, y en donde el fosfato de tocol es una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo),

45 en donde el tensioactivo primario es un tensioactivo no iónico seleccionado entre el grupo que consiste en aceite de ricino polietoxilado, 12-hidroxiotadecanoato de 2-hidroxi-etilo, monooleato de polioxietileno, monoestearato de polioxietileno, monolaurato de polioxietileno, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monolaurato de sorbitán polioxietileno, monopalmitato de sorbitán polioxietileno, monoestearato de sorbitán polioxietileno, triestearato de sorbitán polioxietileno, monooleato de sorbitán polioxietileno y trioleato de sorbitán polioxietileno, y en donde el agente activo es insoluble en agua o muy poco soluble en agua.

Descripción

55 La invención se refiere a una formulación que comprende un tensioactivo primario, un fosfato de tocol, agua, un agente activo y, opcionalmente, un aceite, en donde el agente activo y/o el aceite opcional comprenden una fase hidrófoba.

Agente activo

60 La expresión "agente activo" se refiere a una sustancia química que tiene un efecto en humanos o animales, o sobre ellos, para fines médicos, terapéuticos, cosméticos y veterinarios, y abarca fármacos, productos farmacéuticos, cosmeticéuticos, nutracéuticos y agentes nutricionales. Se apreciará que algunos de los agentes activos pueden clasificarse en más de una de estas clases.

65 El agente activo es insoluble en agua o muy poco soluble en agua.

Preferentemente, el agente activo se selecciona del grupo que consiste en amprenavir, bexaroteno, calcitriol,

clofazimina, ciclosporina (o ciclosporin), digoxina, doxercalciferol, dronabinol, dutasterida, etopósido, isotretinoína, itraconazol, lopinavir, ritonavir, loratadina, nifedipina, nimodipina, fenobarbital, progesterona, risperidona, saquinavir, sirolimus, tretinoína, ácido valproico, diazepam, mesilato de dihidroergotamina, fenoldopam, oxitetraciclina, paricalcitol, pentobarbital sódico, fenitoína sódica, fitonadiona, propofol, mesilato de ziprasidona, docetaxel, etopósido, fulvestrant, decanoato de haloperidol, lorazepam, paclitaxel, tacrolimus, tenipósido, enantato de testosterona, cipionato de testosterona, cipionato de estradiol y valrubicina.

Preferentemente, el agente activo es propofol.

10 Preferentemente, la formulación es adecuada para agentes activos que se consideran aceites. Preferentemente, la formulación es adecuada para agentes activos que no se consideran aceites.

El agente activo puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml de la cantidad total de la formulación. El agente activo puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml de la cantidad total de la formulación. El agente activo puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml de la cantidad total de la formulación. Preferentemente, el agente activo está presente en una cantidad de aproximadamente 10 mg/ml de la cantidad total de la formulación. Preferentemente, el agente activo está presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg/ml de la cantidad total de la formulación. Preferentemente, el agente activo está presente en una cantidad de aproximadamente 2 mg/ml de la cantidad total de la formulación. Preferentemente, el agente activo está presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg/ml de la cantidad total de la formulación.

Tensioactivos

25 El tensioactivo primario es un tensioactivo no iónico seleccionado entre el grupo que consiste en aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor® EL), 12-hidroxi octadecanoato de 2-hidroxietilo (por ejemplo, Solutol® HS 15), monooleato de polioxietileno (por ejemplo, monooleato de PEG), monoestearato de polioxietileno (por ejemplo, monoestearato de PEG 400), monolaurato de polioxietileno (por ejemplo, monolaurato de PEG 400), monolaurato de sorbitán (por ejemplo, Span® 20), oleato de trietanolamina, monolaurato de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, Tween® 20, Tween 21), monopalmitato de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, Tween® 40), monoestearato de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, Tween® 60, Tween® 61), tristearato de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, Tween® 65), monooleato de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, Tween® 80, Tween® 81) y trioleato de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, Tween® 85).

35 Preferentemente, el tensioactivo primario tiene un valor de HLB de 8 a 18. En otras realizaciones, el tensioactivo primario tiene un valor de HLB de 8 a 14. Ejemplos de tensioactivos que tienen un valor de HLB en este intervalo incluyen, pero sin limitación, aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor® EL), 12-hidroxi octadecanoato de 2-hidroxietilo (por ejemplo, Solutol® HS 15), oleato de sodio, monooleato de polioxietileno (por ejemplo, monooleato de PEG), monoestearato de polioxietileno (por ejemplo, monoestearato de PEG 400), monolaurato de polioxietileno (por ejemplo, monolaurato de PEG 400), monolaurato de sorbitán (por ejemplo, Span® 20), oleato de trietanolamina, monolaurato de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, Tween® 20, Tween 21), monopalmitato de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, Tween® 40), monoestearato de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, Tween® 60, Tween® 61), tristearato de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, Tween® 65), monooleato de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, Tween® 80, Tween® 81) y trioleato de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, Tween® 85).

El tensioactivo primario es monooleato de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, Tween® 80).

50 Preferentemente, solo se usa un tensioactivo primario. Sin embargo, se puede usar una combinación de tensioactivos primarios. Por ejemplo, una combinación de monooleato de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, Tween® 80) con otro tensioactivo primario.

55 El tensioactivo primario está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p de la cantidad total de la formulación. El tensioactivo primario puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p de la cantidad total de la formulación. El tensioactivo primario puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p de la cantidad total de la formulación. El tensioactivo primario puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p de la cantidad total de la formulación. El tensioactivo primario puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 20 % p/p de la cantidad total de la formulación. El tensioactivo primario puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % p/p de la cantidad total de la formulación.

65 Preferentemente, la proporción entre el tensioactivo y el agente activo es superior a 10:1. En este caso, se ha descubierto que tal proporción da como resultado una solución transparente.

Fosfato de tocol

5 El fosfato de tocol en la formulación de la invención es una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo). En la presente formulación, el fosfato de tocol puede actuar como un cotensioactivo generalmente requerido para formar una microemulsión.

10 Ejemplos de un fosfato de tocol incluyen, pero sin limitación, fosfato de mono-(tocoferilo), sal monosódica del fosfato de mono-(tocoferilo), sal disódica del fosfato de mono-(tocoferilo), fosfato de di-(tocoferilo), sal monosódica del fosfato de di-(tocoferilo), fosfato de mono-(tocotrienol), sal monosódica del fosfato de mono-(tocotrienol), sal disódica del fosfato de mono-(tocotrienol), fosfato de di-(tocotrienol), sal monosódica del fosfato de di-(tocotrienol). El fosfato de tocol también puede ser una mezcla de un fosfato de tocoferilo y/o un fosfato de tocotrienol. Por ejemplo, una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo) ("TPM").

15 Las "sales" pueden incluir sales metálicas tales como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, magnesio, potasio y calcio. Son preferentes las sales de sodio y potasio.

El fosfato de tocol se puede o no neutralizar. Si se neutraliza, se neutraliza a un pH casi neutro, más preferentemente en un intervalo de pH de 5-7.

20 El fosfato de tocol se puede preparar en forma de una solución antes de su inclusión en la formulación. Disolventes adecuados incluyen cualquier disolvente miscible con agua, por ejemplo, disolventes de alcohol. Disolventes de alcohol adecuados incluyen alcoholes C1-C6, preferentemente etanol o isopropanol. La solución de fosfato de tocol se puede preparar usando hasta un 2,5 % de disolvente de alcohol.

25 La formulación puede comprender un fosfato de tocol en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0,01 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p de la cantidad total de la formulación. La formulación puede comprender un fosfato de tocol en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0,03 % p/p a aproximadamente el 0,15 % p/p de la cantidad total de la formulación. La formulación puede comprender un fosfato de tocol en una cantidad de aproximadamente el 0,03 % p/p de la cantidad total de la formulación. La formulación puede comprender un fosfato de tocol en una cantidad de aproximadamente el 0,125 % p/p de la cantidad total de la formulación.

Aceite opcional

35 Una formulación de la presente invención puede comprender también un aceite opcional. El aceite puede ser cualquier aceite adecuado para productos farmacéuticos.

Preferentemente, el aceite es un aceite vegetal o de plantas tal como, por ejemplo, aceite de canola, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de cártamo y aceite de soja.

40 El aceite también se puede seleccionar entre aceites minerales o aceites sintéticos tales como monoglicéridos o diglicéridos de ácidos grasos y triglicéridos de cadena media.

Excipientes

45 Una formulación de la presente invención opcionalmente puede comprender además uno o más excipientes. Un experto en la técnica de la invención apreciaría excipientes adecuados que se podrían incluir en las formulaciones de la presente invención, por ejemplo, uno o más estabilizantes. La selección y la cantidad de excipientes dependerán del uso previsto de las formulaciones, el modo de administración y/o la forma farmacéutica.

50 Preparación

La formulación se puede preparar mediante una diversidad de técnicas. Por ejemplo, las formulaciones se podrían preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia, tal como se describe en el documento Remington JP, "The Science and Practice of Pharmacy", ed. AR Gennaro, 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins Baltimore, Md. (2000).

55 Un método para preparar la formulación implica combinar el agente activo y/o el aceite opcional con el tensioactivo primario y el fosfato de tocol o una solución de fosfato de tocol en un disolvente de alcohol y, a continuación, añadir agua.

60 La formulación opcionalmente puede comprender además uno o más excipientes conocidos en la técnica (por ejemplo, un estabilizante).

65 El pH de la formulación se puede ajustar opcionalmente con un ácido o base adecuado, o usando un agente tamponador en la fase acuosa. Un ejemplo de una base adecuada para ajustar el pH es el NaOH. Ejemplos de agentes tamponadores adecuados incluyen tampón fosfato y tampón citrato. Preferentemente, el pH de la formulación se ajusta

inmediatamente después de la adición de la fase acuosa.

Preferentemente, el pH de la formulación está, o se ajusta para estar, en el intervalo de 4-10.

5 A continuación, los componentes se mezclan, probablemente para formar una emulsión. Preferentemente, los componentes se mezclan utilizando un equipo de mezcla convencional. Preferentemente, los componentes se mezclan utilizando un mezclado de alto cizallamiento.

10 Si el agente activo se considera un aceite, puede comprender o ser la fase hidrófoba. La fase hidrófoba también puede no comprender el aceite opcional. Si el agente activo no se considera un aceite, la formulación también puede comprender un aceite. El aceite opcional puede comprender o ser la fase hidrófoba. En tales casos, la fase hidrófoba también puede comprender el agente activo. El agente activo como alternativa, o además, puede estar presente en una fase acuosa.

15 Las composiciones que comprenden aceite y agua normalmente dan como resultado una emulsión. Por consiguiente, la formulación de la presente invención puede ser una emulsión. Sin embargo, se ha descubierto que la presencia de un fosfato de tocol puede modificar una emulsión de aceite y agua para que sea una microemulsión o una nanoemulsión. Por consiguiente, en algunos casos la emulsión puede ser una microemulsión o una nanoemulsión.

20 En general, una "microemulsión" es termodinámicamente estable. Las microemulsiones de la presente invención son transparentes y, por consiguiente, el tamaño de partícula estaría por debajo del rango visible. De acuerdo con la bibliografía en la técnica, los tamaños de partículas no visibles están en el intervalo de 5-50 nm y los tamaños de partículas visibles están en el intervalo de 50-200 nm. Una formulación transparente se puede considerar estéticamente superior, en comparación con una formulación turbia. Además, como microemulsión, es poco probable
25 que la formulación de la presente invención requiera la presencia de un estabilizante. Sin embargo, la formulación también puede comprender un estabilizante.

Vías de administración

30 Las vías de administración se pueden dividir en términos generales en tres categorías según el efecto, a saber, "tópica" cuando el efecto deseado es local, por lo que la sustancia se aplica directamente donde se desea su acción, "enteral" cuando el efecto deseado es sistémico (no local) por lo que la sustancia se administra a través del tracto digestivo, y "parenteral" cuando el efecto deseado es sistémico, por lo que la sustancia se administra por vías distintas del tracto digestivo.

35 La formulación de la presente invención es adecuada para administración tópica, enteral o parenteral.

Se considera que la formulación sería más adecuada para la administración parenteral, más particularmente en forma de una formulación inyectable.

40 Ejemplos de vías tópicas de administración que tienen un efecto local incluyen la epicutánea (sobre la piel).

Ejemplos de vías de administración enterales que tienen un efecto sistémico (no local) incluyen cualquier forma de administración que implique cualquier parte del tracto gastrointestinal, tal como oral (en la boca), intranasal (en la
45 nariz), rectal (en el recto) y vaginal (en la vagina). La administración oral incluye la administración bucal (absorbida a través de la mejilla cerca de la línea de las encías) y la administración sublingual (debajo de la lengua).

Ejemplos de vías parenterales de administración mediante inyección, infusión o difusión que tienen un efecto sistémico incluyen intravenosa (en una vena), intraarterial (en una arteria), intramuscular (en un músculo), intracardíaca (en el
50 corazón), subcutánea (debajo de la piel), percutánea (mediante punción con aguja en la piel), intradérmica (en la propia piel), intratecal (en el conducto raquídeo), intraperitoneal (infusión o inyección en el peritoneo), infusión intravesical (infusión en la vejiga urinaria), epidural (inyección o infusión en el espacio epidural), transdérmica o transcutánea (difusión a través de la piel intacta), transmucosa (difusión a través de una membrana mucosa), insuflación (difusión a través de la nariz), inhalatoria (difusión a través de la boca) e intramamaria (en tejido mamario).

55 En esta memoria descriptiva, excepto cuando el contexto requiera lo contrario, los términos y expresiones "comprenden", "comprende" y "que comprende" significan "incluyen", "incluye" y "que incluye" respectivamente, es decir, cuando la invención se describe o se define como que comprende características especificadas, diversas realizaciones de la misma invención pueden incluir también características adicionales.

Ejemplos

60 Se describirán ahora varios aspectos/ realizaciones de la presente invención con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

65

Ejemplo 1

Las siguientes microemulsiones se prepararon añadiendo un fosfato de tocol a un agente activo, añadiendo después un tensioactivo primario y añadiendo después agua, tras lo cual se removieron durante 5-10 minutos con poca o ninguna agitación.

	Propofol	10 mg/ml
	Tween® 80	10 % p/p
	Una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo)	0,03 % p/p
	Agua	resto
	Propofol	10 mg/ml
	Tween® 80	20 % p/p
	Una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo)	0,03 % p/p
	Agua	resto
5	Propofol	10 mg/ml
	Tween® 80	30 % p/p
	Una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo)	0,03 % p/p
	Agua	resto
	Propofol	10 mg/ml
	Tween® 80	10 % p/p
	Una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo)	0,05 % p/p
	Agua	resto
	Propofol	10 mg/ml
	Tween® 80	20 % p/p
	Una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo)	0,05 % p/p
	Agua	resto
	Propofol	10 mg/ml
	Tween® 80	30 % p/p
	Una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo)	0,05 % p/p
	Agua	resto
	Propofol	10 mg/ml
	Tween® 80	10 % p/p
	Una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo)	0,1 % p/p
	Agua	resto
	Propofol	10 mg/ml
	Tween® 80	20 % p/p
	Una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo)	0,1 % p/p
	Agua	resto
	Propofol	10 mg/ml
	Tween® 80	30 % p/p
	Una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo)	0,1 % p/p
	Agua	resto
10	En cada una de las formulaciones anteriores, el fosfato de tocol (es decir, una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo)) se proporcionó en etanol o isopropanol en una cantidad del 2,5 % de concentración final.	

Ejemplo 2

- 15 Las siguientes microemulsiones se prepararon disolviendo una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo) (TPM) en etanol (EtOH), añadiendo Tween® 80 (T-80) y mezclando. A continuación, se añadió agua y se ajustó el pH, en caso necesario. Las formulaciones se mezclaron durante 24 horas.

ES 2 981 002 T3

ID formulación	% de T-80	Propofol	% de TPM (disolvente)	% c.s. de agua	NaOH 1 M	pH	Aspecto
A1	10	10 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	88,4	0 µl	4,70	Transparente
A2	10	10 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	88,4	5 µl	6,56	Transparente
A3	10	10 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	88,4	10 µl	8,27	Transparente
A4	10	10 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	88,4	20 µl	9,53	Transparente
B1	10	10 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	88,5	0 µl	4,30	Transparente
B2	10	10 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	88,5	5 µl	5,29	Transparente
B3	10	10 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	88,5	10 µl	7,38	Transparente
B4	10	10 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	88,5	20 µl	8,51	Transparente
C1	10	10 mg/ml	0,1 % de TPM (IPA)	88,4	0 µl	4,56	Transparente
C2	10	10 mg/ml	0,1 % de TPM (IPA)	88,4	5 µl	6,37	Transparente
C3	10	10 mg/ml	0,1 % de TPM (IPA)	88,4	10 µl	7,25	Transparente (rosa)
C4	10	10 mg/ml	0,1 % de TPM (IPA)	88,4	20 µl	8,89	Transparente (rosa)
D1	20	20 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	77,4	0 µl	5,06	Transparente
D2	20	20 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	77,4	5 µl	5,68	Transparente
D3	20	20 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	77,4	10 µl	6,44	Transparente
D4	20	20 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	77,4	20 µl	6,87	Transparente
E1	20	20 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	77,5	0 µl	4,84	Transparente
E2	20	20 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	77,5	5 µl	5,63	Transparente
E3	20	20 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	77,5	10 µl	6,08	Transparente
E4	20	20 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	77,5	20 µl	7,06	Transparente (rosa)
F1	20	20 mg/ml	0,1 % de TPM (IPA)	77,4	0 µl	5,03	Transparente
F2	20	20 mg/ml	0,1 % de TPM (IPA)	77,4	5 µl	5,47	Transparente
F3	20	20 mg/ml	0,1 % de TPM (IPA)	77,4	10 µl	6,22	Transparente
F4	20	20 mg/ml	0,1 % de TPM (IPA)	77,4	20 µl	7,22	Transparente (rosa)
G1	10	20 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	87,4	0 µl	4,89	Opaca
G2	10	20 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	87,4	5 µl	5,68	Opaca
G3	10	20 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	87,4	10 µl	6,13	Opaca
G4	10	20 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	87,4	20 µl	7,14	Opaca
H1	10	20 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	87,5	0 µl	4,97	Opaca
H2	10	20 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	87,5	5 µl	5,32	Opaca

(continuación)

ID formulación	% de T-80	Propofol	% de TPM (disolvente)	% c.s. de agua	NaOH 1 M	pH	Aspecto
H3	10	20 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	87,5	10 µl	6,09	Opaca
H4	10	20 mg/ml	0,1 % de TPM (EtOH)	87,5	20 µl	7,38	Opaca

5 Inicialmente se pensó que el ajuste del pH a 7 haría más transparente una formulación (de ahí las mediciones anteriores). Sin embargo, se observó que el mantenimiento del pH original era eficaz para mantener transparente una formulación.

Se seleccionaron las formulaciones B1,E1 y H1 para la preparación a gran escala(100 g).

Ejemplo 3

10 Se prepararon las siguientes microemulsiones preparando una concentración madre de TPM en EtOH, añadiendo después Tween® 80 (T-80) seguido de propofol, agitando hasta su homogeneización y luego añadiendo agua.

15 La concentración madre de TPM en EtOH se preparó disolviendo 2,5 gramos de TPM con 10 gramos de EtOH en un vial de centelleo de vidrio de 20 ml. La solución de concentración madre de TPM/EtOH se dejó disolver agitando durante la noche en una placa caliente magnética a 40 °C.

Se aplicó la siguiente metodología de acuerdo con las cantidades especificadas en la tabla 1 (véase a continuación).

20 Se pipetea 'x' gramos de la solución madre de TPM/EtOH (preparada previamente) en un frasco de vidrio de 100 ml, seguido de la adición de 'x' gramos de T-80.

25 A continuación, se añaden 'x' gramos de propofol a la preparación de TPM/EtOH/T-80 y se agita en la placa caliente a 40 °C hasta su homogeneización.

Se añade una cantidad suficiente de agua MilliQ para que la formulación final sea de 100 gramos.

Se deja toda la noche en la placa magnética con agitación.

30 Tabla 1: Componentes de la formulación

	B1	E1	H1	Z1
Concentración madre de TPM/EtOH	0,5 gramos	0,5 gramos	0,5 gramos	0,5 gramos
T-80	10 gramos	20 gramos	10 gramos	20 gramos
Propofol	1 gramo	2 gramos	2 gramos	1 gramo
c.s.agua MilliQ	88,5 gramos	77,5 gramos	87,5 gramos	78,5 gramos

Resultados

35 Después de su formulación en un frasco de vidrio de 100 ml, se dividieron en alícuotas de 20 ml cada una en viales pequeños.

A simple vista, la formulación B1 mostraba la mayor transparencia, mientras que la formulación H1 mostraba la menor. Los resultados se muestran en la tabla que sigue a continuación.

	B1	E1	H1	Z1
Aspecto	Transparente	Amarilla	Lechosa	Amarilla

40 **Conclusión**

45 El problema de la opacidad se consideró y se abordó mediante la acción del TPM, ya que mantuvo el propofol en suspensión y, lo que es más importante, evitó que se formaran gotas de aceite en la formulación. Esto se interpretó como el caso de la formulación B1, debido al hecho de que la formulación tenía aspecto transparente.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende:

5 un tensioactivo primario,
un fosfato de tocol,
agua,
un agente activo, y
opcionalmente un aceite,
10 en donde una fase hidrófoba comprende el agente activo y/o el aceite opcional,
en donde el tensioactivo primario está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a
aproximadamente el 30 % p/p de la cantidad total de la formulación,
en donde el fosfato de tocol es una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo),
15 en donde el tensioactivo primario es un tensioactivo no iónico seleccionado entre el grupo que consiste en aceite
de ricino polietoxilado, 12-hidroxiocetadecanoato de 2-hidroxi-etilo, monooleato de polioxietileno, monoestearato de
polioxietileno, monolaurato de polioxietileno, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monolaurato de
sorbitán polioxietileno, monopalmitato de sorbitán polioxietileno, monoestearato de sorbitán polioxietileno,
tristearato de sorbitán polioxietileno, monooleato de sorbitán polioxietileno y trioleato de sorbitán
20 polioxietileno, y en donde el agente activo es insoluble en agua o muy poco soluble en agua.

2. La formulación de la reivindicación 1, en donde la formulación es una emulsión.

3. La formulación de la reivindicación 2, en donde la emulsión es una microemulsión o una nanoemulsión.

25 4. La formulación de la reivindicación 1, en donde el tensioactivo primario tiene un valor de HLB de 8 a 18.

5. La formulación de la reivindicación 4, en donde el tensioactivo primario tiene un valor de HLB de 8 a 14.

30 6. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el tensioactivo primario es monooleato
de sorbitán polioxietileno.

7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un tensioactivo primario o una
combinación de tensioactivos primarios.

35 8. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente activo se selecciona del
grupo que consiste en amprenavir, bexaroteno, calcitriol, clofazimina, ciclosporina (o ciclosporin), digoxina,
doxercalciferol, dronabinol, dutasterida, etopósido, isotretinoína, itraconazol, lopinavir, ritonavir, loratadina, nifedipina,
nimodipina, fenobarbital, progesterona, risperidona, saquinavir, sirolimus, tretinoína, ácido valproico, diazepam,
mesilato de dihidroergotamina, fenoldopam, oxitetraciclina, paricalcitol, pentobarbital sódico, fenitoína sódica,
40 fitonadiona, propofol, mesilato de ziprasidona, docetaxel, etopósido, fulvestrant, decanoato de haloperidol, lorazepam,
paclitaxel, tacrolimus, tenipósido, enantato de testosterona, cipionato de testosterona, cipionato de estradiol y
valrubicina.

45 9. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente activo es propofol.

10. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la fase hidrófoba no comprende el
aceite opcional.

50 11. La formulación de la reivindicación 1, que comprende 10 mg/ml de propofol, el 20 % de monooleato de sorbitán
polioxietileno, el 0,05 % de una solución de una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo)
en etanol, y el resto de agua.

55 12. La formulación de la reivindicación 1, que comprende 10 mg/ml de propofol, el 10 % de monooleato de sorbitán
polioxietileno, el 0,05 % de mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo) en etanol, y el resto de
agua.