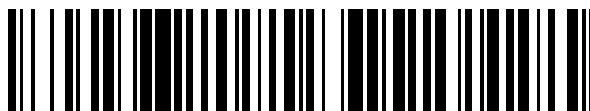


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 514 690**

51 Int. Cl.:

A61K 47/06	(2006.01)
A61K 47/10	(2006.01)
A61K 31/57	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 9/107	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2011 E 11716893 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2563334**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de emulsión que comprenden progestógeno**

30 Prioridad:

26.04.2010 US 327968 P	26.04.2010 US 327963 P
17.12.2010 US 424411 P	17.12.2010 US 424402 P
26.04.2010 US 327959 P	17.12.2010 US 424407 P
17.12.2010 EP 10195766	17.12.2010 EP 10195760
17.12.2010 EP 10195764	26.04.2010 EP 10161029
26.04.2010 EP 10161034	26.04.2010 EP 10161032

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.10.2014

73 Titular/es:

**BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG SARL
(100.0%)
67 boulevard Grande-Duchesse Charlotte
1331 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**PICKERSGILL, LAURA;
DI HOISER, EVA-MARIA y
ACHLEITNER, GEORG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 514 690 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 emulsión que comprenden progestógeno

Campo de la invención

5 La invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un progestógeno, y para el tratamiento terapéutico o profiláctico de mamíferos que comprende la administración parenteral de tal composición farmacéutica. Las composiciones de acuerdo con la invención son particularmente adecuadas para el tratamiento de una lesión traumática en el sistema nervioso central.

Antecedentes de la invención

10 La Lesión Cerebral Traumática (TBI) es un traumatismo no degenerativo, no congénito a el cerebro a partir una fuerza mecánica externa, que lleva posiblemente a deterioros permanentes o temporales de las funciones cognitivas, físicas y psicosociales con un estado de conciencia asociado disminuido o alterado (Brown, A.W., et. al., 2008, Arch. Phys. Med. Rehabil., 89 (Suppl 1), S3-8). La TBI es una causa importante de muerte y discapacidad en todo el mundo. Se estima que más de 1.5 millones de estadounidenses sufren una TBI cada año, y la incidencia de TBI en otros países industrializados es comparable a los Estados Unidos (Traumatic Brain Injury: Methods for
15 Clinical and Forensic Neuropsychiatric Assessment, p.2, Granacher, ed., CRC Press 2003). Por ejemplo, en Europa hay aproximadamente 66,000 muertes anuales atribuidas a la TBI (Socin, D.M., et al. (1995). JAMA 273(22), 1778-80). Algunos pacientes tienen una necesidad a largo plazo o de toda la vida de la ayuda para realizar actividades de la vida diaria como resultado de la TBI.

20 A pesar de la enormidad del problema planteado por la TBI, actualmente no hay medicamentos aprobados que comprueben ser efectivos en la mejora de la mortalidad o en la mejora de las consecuencias después de la TBI. Sin embargo, dos ensayos clínicos recientes han demostrado tratamiento exitoso de la TBI con la progesterona de hormona esteroide (Xiao et al, 2008, Crit. Care, 12: R61; Wright et al Ann. Emerg. Med. 2007, 49: 391-402). Ambos estudios demostraron que la progesterona es segura y bien tolerada en pacientes con TBI, y que la administración de progesterona a pacientes de TBI conduce a la mortalidad disminuida. Adicionalmente, las solicitudes de patentes
25 WO2006/102644, WO2006102596 y WO2008/039.898 delimitan métodos para el tratamiento de TBI por vía parenteral administrando progestógeno.

La ruta más efectiva de administración of progestógenos tales como la progesterona es por administración parenteral, o intravenosa. Sin embargo, la naturaleza hidrófoba de la molécula de progesterona, y por lo tanto su pobre solubilidad en agua, presenta limitaciones de formulación.

30 Las soluciones acuosas no ofrecen formulaciones capaces de suministrar dosis terapéuticas efectivas de progesterona para pacientes. Sin embargo, la progesterona es suficientemente lipofílica para permitir concentraciones terapéuticamente efectivas para ser preparadas en solventes hidrófobos, tales como solventes a base de triglicéridos.

35 Se conoce en la técnica el suministro de fármacos hidrófobos por infusión intravenosa de emulsiones de aceite en agua. Los ejemplos incluyen Taxol® y Abraxane®, los cuales son nanoformulaciones del fármaco de quimioterapia paclitaxel diseñado para la administración intravenosa, y Diprivan®, la cual es una formulación de emulsión de lípidos del anestésico propofol comercializado por APP pharmaceuticals, IL, EE.UU. La administración intravenosa de la progesterona con una emulsión de aceite en agua también se ha descrito previamente (Wright DW et al. *supra*; Trotter et al, Journal of Clin. Endocrinol. & Metab. (1999) Vol.84, page 4531).

40 El estudio ProTECT (Wright et al Ann. Emerg. Med 2007, 49: 391-402) utiliza un sistema de 2 componentes, en donde la progesterona en primer lugar se disuelve en una solución alcohólica (primer componente), y esta solución de progesterona alcohólica se inyecta subsecuentemente en la emulsión de lípidos disponible comercialmente Intralipid® 20% (Fresenius Kabi, Suecia) (segundo componente), y se mezcló manualmente (tal como por agitación) poco antes de la administración intravenosa de la mezcla de solución/emulsión alcohólica. Existen múltiples
45 desventajas del uso de este método de preparación.

50 En primer lugar, no es deseable la administración de soluciones alcohólicas a pacientes de TBI. En segundo lugar, mientras que la presencia de alcohol ayuda en la solubilización de la progesterona, la mezcla manual de bajo corte no permite que toda la progesterona entre en la fase en aceite. En consecuencia tales emulsiones son capaces de solubilizar sólo una cantidad limitada de progesterona, y por lo tanto grandes cantidades de lípidos deben ser administrados con el fin de alcanzar los niveles deseados de progesterona en suero. Sin embargo, la administración de grandes volúmenes de emulsión, y/o grandes cantidades de lípidos para el paciente puede tener consecuencias serias, tales como la inducción de la hiperlipidemia o edema. El paciente es, como resultado, expuesto a un lípido y/o la carga de líquido indeseable y se coloca en riesgo de reacciones adversas.

- Adicionalmente, la progesterona no disuelta es susceptible a la cristalización, y subsecuentemente oxidación en la fase acuosa, causando así no solamente niveles elevados de material particulado acumulado en la composición, sino también altos niveles de productos de degradación del ingrediente activo. De hecho, se ha demostrado que, cuando se inyecta una solución alcohólica de progesterona en una formulación de emulsión de lípidos comercial (tales como Intralipid® 20%), una fracción de la hormona es encontrada en forma cristalina antes que volverse solubilizado en la emulsión. Se ha reportado que esta progesterona no solubilizada es adsorbida en la superficie de las bolsas de infusión y conductos de alimentación. La observación de que no toda de la progesterona entra en la fase oleosa de emulsiones de 2 componentes conduce a la incertidumbre en cuanto a la concentración de progesterona alcanzada en la composición final, y la biodisponibilidad de la hormona.
- Finalmente, debido a problemas de estabilidad, la mezcla de lípido de progesterona de los sistemas de 2 componentes se debe preparar sólo horas antes de la administración (es decir, el primer componente se añade al segundo componente y se mezcla dentro de horas de uso), ya que la mezcla resultante no puede ser almacenada a temperatura ambiente. Es a la vez consumo de tiempo y es inconveniente para los profesionales médicos para preparar tales mezclas en demanda, y particularmente insatisfactorio en el contexto de la terapia de TBI, donde el tratamiento rápido puede ser importante para el resultado del paciente.
- Los métodos alternativos para la fabricación de emulsiones que contienen hormonas describen la incorporación de la hormona directamente en el aceite durante la manufactura de la emulsión de lípidos.
- WO96/10991 describe composiciones farmacéuticas para la administración transmucosal de estradiol en combinación con una progestina.
- La WO 01/28555 describe sistemas de emulsión de aceite en agua para el suministro de ingredientes activos polifuncionales. Las emulsiones comprenden, además de un ingrediente activo, modificadores de la polaridad, capaz de modificar la interacción entre el ingrediente activo polifuncional y la fase de aceite, al servir como un puente para reducir los efectos de la brecha en la polaridad entre el ingrediente activo y el aceite.
- La US 2007/0071777 describe un método de fabricación de una emulsión de lípidos al 20% que comprende de progesterona, la cual sirve como una solución de reserva que se usa para preparar (por dilución) una emulsión de lípidos al 5%.
- La CN101152186 describe el uso de los surfactantes Solutol S15 o poloxámero 188 en la preparación de formulaciones inyectables de progesterona. Mientras que el uso de estos surfactantes logra una alta solubilidad de la progesterona, la administración intravenosa de altas concentraciones de estos surfactantes se asocia con efectos secundarios indeseables incluyendo la elevación moderada en la liberación de histamina, urticaria y reacciones anafilácticas (prurito, eritema).
- Otro método de incrementar la solubilidad de la progesterona en emulsiones de lípidos conocidos en la técnica es el uso de solventes orgánicos. La progesterona es altamente soluble en ácido benzoico o sus derivados. Por ejemplo, la JP 60-258110 describe el uso de benzoato de bencilo para incrementar la solubilidad de la progesterona en una emulsión de lípidos. Sin embargo, ya que los alcoholes bencílico y benzoato de bencilo son comúnmente tóxicos y son conocidos por provocar alergias, su inclusión en las composiciones para la administración parenteral se considera un serio peligro.
- A partir de este conocimiento, un experto en la técnica se enfrenta a varios problemas intrínsecos a las emulsiones. Por ejemplo, bajo la mayoría de condiciones las emulsiones son termodinámicamente inestables, ya que las gotitas se aglomeran de forma espontánea, llevando eventualmente a completar la separación de fases. La tendencia para la aglomeración y separación de fases presenta problemas de almacenamiento y manipulación, e incrementa la probabilidad de que las emulsiones farmacéuticas inicialmente preparadas adecuadamente estarán en un estado menos óptimo, menos efectivo y pobremente caracterizado sobre la administración final a un paciente. La presencia de agentes activos hidrófobos en la emulsión, tales como la progesterona, exacerba adicionalmente estos problemas puesto que el propio fármaco desestabiliza la emulsión. Por lo tanto sigue siendo extremadamente difícil, para formular emulsiones esterilizables por calor, y estables en almacenamiento capaces de suministrar dosis suficientemente altas de progestógeno para ser terapéuticamente útiles, mientras que también sean seguras para administrar por vía parenteral, especialmente por vía intravenosa.
- Ninguna de las formulaciones conocidas hasta la fecha proveen composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral, que administren progestógeno en una concentración lo suficientemente alta, mientras que se expone al paciente a una carga de lípidos mínima y/o carga de volumen. Ninguna de las formulaciones conocidas hasta la fecha provee composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral, que demuestren suficiente estabilidad física y/o química para permitir la esterilización con calor y almacenamiento de largo plazo de las emulsiones.
- Sigue habiendo una necesidad para formulaciones de progestógeno que sean suficientemente estables química y físicamente para permitirles ser esterilizadas en autoclave y almacenadas durante periodos de tiempo prolongados,

preferiblemente a temperatura ambiente, antes de su uso. Por otra parte, sigue habiendo una necesidad por formulaciones que administra dosis más altas de progestógeno por volumen de lípidos, de tal forma que las concentraciones terapéuticamente efectivas de progestógeno pueden ser administradas a un sujeto, mientras que exponen al paciente a una carga de lípidos tan baja como sea posible.

5 Objetos de la invención

Es un objeto de esta invención proveer composiciones farmacéuticas de emulsión que comprenden progestógeno, que son adecuados para la administración parenteral.

Es un objeto de esta invención proveer composiciones farmacéuticas de emulsión que comprenden progestógeno, que tiene un perfil de seguridad mejorado.

10 Es un objeto adicional de esta invención proveer emulsiones de aceite en agua que comprenden progestógeno que son esterilizables por calor.

Es un objeto adicional de esta invención proveer emulsiones de aceite en agua que comprenden progestógeno con una estabilidad de almacenamiento mejorada, de tal manera que puedan proveerse en una forma lista para su uso y almacenados durante periodos prolongados antes de su uso.

15 Es otro objeto de esta invención proveer composiciones farmacéuticas de emulsión mejoradas, adecuadas para la administración parenteral capaz de administrar altas dosis de progestógeno por unidad de aceite administrado.

Es otro objeto de esta invención proveer composiciones farmacéuticas de emulsión mejoradas, adecuadas para la administración parenteral capaz de administrar altas dosis de progestógeno por unidad de volumen administrado.

20 Es un objeto adicional de la presente invención proveer composiciones efectivas en coste para la administración parenteral segura, efectiva y conveniente de progestógeno a los sujetos. Más específicamente, es un objeto de esta invención proveer composiciones para administración parenteral, las cuales proveen una disponibilidad mejorada del progestógeno contenido en las mismas (por ejemplo, buena farmacocinética y biodisponibilidad, tal como puede ser reflejado en los niveles de hormonas en suero y/o las concentraciones en plasma), mientras que se exponen los sujetos a los cuales se administran las composiciones con una carga de lípido inferior y/o volumen inferior que las composiciones de la técnica anterior.

25 Es un objeto adicional de la presente invención proveer un método para el tratamiento de sujetos con TBI.

Es un objeto de la presente invención proveer un método de manufactura de emulsiones de aceite en agua que comprende progestógeno.

Resumen de la invención

30 La presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden progestógeno, en donde dichas composiciones son en la forma de una emulsión que comprende una fase acuosa, un aceite, y un surfactante. Las composiciones de la presente invención son ventajosamente listas para su uso, esterilizables al calor, estables en almacenamiento, y seguras para administrar mediante inyección.

35 La presente invención también provee métodos para la administración parenteral de las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Tales métodos exponen ventajosamente al sujeto al que se administran a un nivel de lípidos más bajo que las composiciones de la técnica anterior. Las composiciones de la presente invención permiten ventajosamente una mayor concentración de progestógeno para ser administrado por unidad de aceite y/o volumen, a un sujeto en necesidad del mismo.

40 La presente invención se dirige también a métodos de tratamiento de condiciones del sistema nervioso central, y especialmente, la lesión cerebral traumática, con las composiciones de la presente invención, y a un método de manufactura de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

45 La presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden progestógeno, en donde dichas composiciones son en la forma de una emulsión que comprende una fase acuosa, una fase de aceite, y uno o más surfactantes.

Una realización de la presente invención provee una composición farmacéutica de emulsión de aceite en agua lista para su uso, estéril, para administración parenteral que comprende:

- 0.015 a 1.2% en peso/volumen de progestógeno;

- 0.5-30% en peso/volumen de aceite, en donde el aceite comprende al menos 85% en peso/ peso de triglicéridos;
- 0.0425- 12.5% en peso/volumen de fosfolípidos;
- medio acuoso al 61.4-99.4% en peso/volumen;

5 en donde el fosfolípido está presente en una cantidad de 6.8% - 43% del aceite (peso/peso), y en donde el progestógeno está presente en una cantidad mayor que o igual a 2.1% peso/peso del aceite, preferiblemente en una cantidad mayor que o igual a 2.2% en peso/peso del aceite. Esta realización particular se denomina aquí como la "Realización de fosfolípido/aceite".

Otra realización de la presente invención provee una composición farmacéutica de emulsión de aceite en agua, estéril, para administración parenteral que comprende:

- 10
- un aceite;
 - una fase acuosa;
 - un progestógeno, preferiblemente progesterona;

15 en donde la relación de progestógeno:aceite en peso/peso es al menos 1:32, y en donde la composición contiene menos de 2.5% en peso/volumen de benzoato de bencilo, y preferiblemente contiene menos de 1.5% en peso/peso de 15-hidroxiestearato de polietilén glicol. Esta segunda realización se denomina aquí como la "Realización de progestógeno/aceite".

Definiciones

20 El término "aceite", como se usa aquí es fácilmente intercambiable con "lípidos" y "grasa", y se refiere a compuestos orgánicos lipofílicos de alto punto de ebullición que son líquidos a la temperatura del cuerpo, (por ejemplo, aproximadamente 37° C), y son farmacológicamente aceptables en formulaciones inyectables. Los aceites de la presente invención abarcan, tanto glicéridos, glicéridos parciales, residuos de ácidos grasos y no glicéridos (por ejemplo, colesterol), así como mezclas de los mismos. Los fosfolípidos, a menos que se indique lo contrario, no están comprendidos por el término "aceite" tal como se usa aquí.

25 El término "emulsión de aceite en agua" tal como se usa aquí, se refiere a un sistema de dispersión coloidal en el cual el aceite líquido se dispersa en pequeñas gotitas (la fase discreta) en un medio acuoso (la fase continua).

Tal como se usa aquí, las formas singulares "un", "una" y "el/la" designan tanto el singular y el plural, a menos que se indique expresamente para designar solamente el singular.

30 Tal como se usa aquí, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa aquella dosificación del fármaco que provee la respuesta farmacológica específica para la cual se administra el fármaco en un sujeto en necesidad de tal tratamiento. Se destaca que una cantidad terapéuticamente efectiva o nivel terapéutico de un fármaco no siempre será efectiva en el tratamiento de las condiciones/enfermedades aquí descritas, incluso aunque se considere que tal dosificación es una cantidad terapéuticamente efectiva por aquellos expertos en la técnica. Solamente por conveniencia, dosificaciones de ejemplo, cantidades de administración de fármacos, cantidades terapéuticamente efectivas y niveles terapéuticos se proveen a continuación con referencia a sujetos humanos adultos. Aquellos expertos en la técnica pueden ajustar tales cantidades de acuerdo con las prácticas estándar según sea necesario para tratar a un sujeto específico y/o condición/enfermedad.

35 El término "fosfolípido" tal como se utiliza aquí, se refiere a un éster de glicerol con uno o dos ácidos grasos y un ion de fosfato. Además de fosfolípidos derivados de glicerol, el término "fosfolípido" tal como se utiliza aquí también abarca la esfingomielina.

40 El término "medio acuoso" tal como se utiliza aquí se refiere a un líquido que contiene agua.

El término "bajo contenido en aceite" tal como se utiliza aquí, se refiere a composiciones que tienen un contenido total de lípidos en peso/volumen de menos de o igual a 10%.

El término "alto contenido en aceite", tal como se utiliza aquí, se refiere a composiciones que tienen un contenido total de lípidos en peso/volumen de más del 10%.

45 A menos que se indique lo contrario, cada vez que aquí se hace referencia a "porcentaje en peso por volumen", o "% en peso/vol.", estos términos describen la masa del componente en g por 100 mL de la composición en la cual está contenida. A menos que se indique lo contrario, cada vez que aquí se hace referencia a "porcentaje en peso por

peso" o "% en peso/peso.", estos términos denotan la masa de un componente como un porcentaje de la masa de la composición en el cual está contenido el componente.

- 5 Cada vez que se refiera aquí al "porcentaje sopesado en volumen de grasa > 5 µm", o "PFAT₅", lo que se entiende es porcentaje sopesado en volumen de la grasa dispersada que tiene un diámetro de más de 5 µm medido de acuerdo con el método descrito en la USP, capítulo <729>, Método II, utilizando el Accusizer (Medidor automático de partículas 780).

Cada vez que se refiera aquí a la "PCS" o (Espectroscopia de Correlación de Fotones), lo que se entiende es PCS como medida de acuerdo con el método descrito en la USP, capítulo <729>, Método I, utilizando el Zetasizer 1000 HSA (Malvern Instruments).

- 10 Cada vez que se refiera aquí a "D[4,3]" (diámetro mediano basado en el volumen) o d(0.5) (diámetro medio basado en el volumen), lo que se entiende es D[4.3] o d(0.5), medidos de acuerdo con el método descrito en la USP <429> (medición del tamaño de partícula por difracción de la luz), utilizando el Mastersizer 2000 con unidad de dispersión Hydro S (Malvern Instruments)

- 15 Cada vez que se refiera aquí al "potencial de zeta", lo que se entiende es el potencial electrocinético en sistemas coloidales, como se determina experimentalmente utilizando el Zetasizer 1000 HAS (Malvern Instruments)

Cada vez que se utilice aquí el término "libre de sólido cristalino", lo que se entiende es que las emulsiones de la presente invención cumplen con los estándares para el tamaño de partículas y recuento en líquidos de inyección (USP 788, Método 2- Prueba de recuento de partículas microscópicas).

- 20 Las composiciones de acuerdo con la presente invención son adecuadas para la administración parenteral, especialmente intravenosa. De acuerdo con lo anterior, el uso de las emulsiones de la presente invención para la administración parenteral es una segunda realización de la invención. La invención provee métodos para tratar una lesión traumática del SNC, más particularmente, una lesión cerebral traumática (TBI), administrando a un sujeto dicha emulsión que comprende progestógeno en una cantidad terapéuticamente efectiva. También se contempla el tratamiento de otros trastornos del SNC y el alivio de sus síntomas, como se discute aquí más adelante.

- 25 La invención provee además un proceso para la preparación de composiciones de aceite en agua que comprenden progestógeno.

- 30 Las composiciones de emulsión de acuerdo con la presente invención pueden ser ventajosamente esterilizadas al calor en autoclave a 121°C durante 15 minutos sin comprometer la integridad física o química de las emulsiones. La esterilización por autoclave es beneficiosa no sólo en términos de seguridad microbiológica, sino también es financieramente más efectiva en coste,

- 35 En algunas realizaciones, las composiciones de emulsión de acuerdo con la presente invención tienen ventajosamente un bajo contenido de aceite, de tal forma que menos de lípidos son administrados al sujeto por unidad de volumen y los efectos secundarios adversos, tales como la hiperlipidemia pueden ser evitados. En otras realizaciones, las composiciones de emulsión de acuerdo con la presente invención tienen ventajosamente un alto contenido de aceite de tal forma que los niveles deseados de progesterona en suero pueden ser alcanzados con volumen mínimo de composición administrada, y los efectos secundarios adversos tales como edema pueden ser evitados. En otras realizaciones, las composiciones de emulsión de acuerdo con la presente invención tienen ventajosamente una alta relación de progestógeno a aceite de tal forma que los niveles de progestógeno en suero deseados pueden ser alcanzados con mínimo aceite administrado.

- 40 Las composiciones de emulsión de acuerdo con la presente invención se proveen ventajosamente en una forma estéril, lista para usar y tienen una vida útil de 1 o 2 años a temperatura ambiente.

En una realización, las composiciones de emulsión de la presente invención consiguen ventajosamente solubilidad mejorada del progestógeno en aceite, mientras que mantiene o mejora, la estabilidad química y/o estabilidad física de las emulsiones.

- 45 Además, las composiciones de emulsión de la presente invención se benefician de las ventajas de seguridad sobre la técnica anterior, en que, por ejemplo, a) el sujeto con TBI está expuesto a menos de lípidos por unidad de progestógeno después de la administración, b) las emulsiones cumplen con los estándares para el tamaño de partícula y recuento en líquidos de inyección, USP 788, Método 2 y/o comprende un nivel menor de cristales de progestógeno, las composiciones de emulsión c) tiene un valor de PFAT₅ bajo, d) contienen niveles más bajos de impurezas químicas, e) puede ser sometido a autoclave utilizando el método estándar de oro para la seguridad microbiológica, f) no comprenden alcohol o solventes orgánicos potencialmente tóxicos; y/o g) las composiciones se puede almacenar sin comprometer la estabilidad física de la emulsión.
- 50

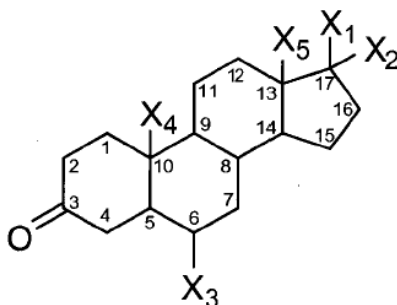
La administración de las composiciones en la presente invención da ventajosamente una consistencia mejorada en la dosificación del paciente, en relación con composiciones de la técnica anterior. Esto se logra optimizando la relación del progestógeno a aceite a fosfolípido de las emulsiones, de tal forma que el progestógeno está completamente solubilizado en la fase de aceite, y está por consiguiente totalmente biodisponible. La administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención permite mayores dosis de progestógeno a ser administrados, por unidad de volumen y/o por unidad de aceite, con respecto a las emulsiones de la técnica anterior. Adicionalmente, la administración de las composiciones de emulsión de acuerdo con la presente invención logra un incremento más rápido en el nivel de progestógeno en suero, y/o se logra un mayor nivel de progestógeno en suero final, y se logra un inferior nivel de triglicéridos en plasma; comparado con la administración de las composiciones de la técnica anterior.

Componentes de la composición

Progestógeno

Las composiciones de la presente invención comprenden un progestógeno como un ingrediente farmacéutico activo (API). Tal como se utiliza aquí, "progestógeno" incluye tanto la progesterona natural y los progestógenos sintéticos. En general, los progestógenos tienen la Fórmula general I, en donde X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de COCH_3 , $\text{OCOC}_5\text{H}_{11}$, OH , $\text{C}=\text{CH}$, OCOCH_3 , H , $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$; en donde X_3 se selecciona de H , CH_3 , o Cl ; en donde X_4 se selecciona entre H , OH , o CH_3 ; y en donde X_5 se selecciona de CH_3 o CH_2CH_3 . Los progestágenos pueden contener estructuras de anillo con uno de más enlaces dobles, por ejemplo entre los carbonos 3 y 4, 4 y 5, 5 y 6, 6 y 7, 5 y 10, 10 y 9, y/o 15 y 16.

Fórmula I

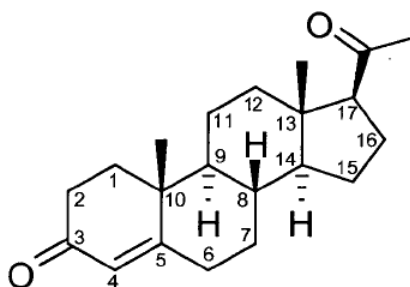


Tales progestógenos incluyen, por ejemplo, progesterona y derivados de la progesterona tales como 5-alfa-dihidroprogesterona, 6-deshidro-retroprogesterona (didrogesterona), caproato de hidroxiprogesterona, levonorgestrel, noretindrona, acetato de noretindrona; noretinodrel, norgestrel, medroxiprogesterona, clormadinona, y megestrol. El progestógeno de la presente invención también incluye, pero no se limita a, las modificaciones que producen ésteres de 17alfa-OH de progesterona, así como, modificaciones que introducen 6- α -metilo, 6-metilo, 6-eno, y sustituyentes de 6-cloro encima de progesterona, y/o 19-nor-progesterona. Además, los ejemplos no limitantes, de los progestágenos sintéticos incluyen, noretindrona (Micronor®), norgestrel (Ovrette®), levonorgestrel (Norplant®; con etinilestradiol; Alesse®, Nordette®), gestodeno, acetato de medroxiprogesterona (Provera), promegestona, acetato de nomegestrol, linestrenol y dienogest.

En una realización, el progestógeno se selecciona del grupo que consiste en progesterona, noretinodrel, acetato de noretidrona, medroxiprogesterona, 17-acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, didrogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, noretidrona, gestodeno, acetato de nomegestrol, promegestona, dienogest, clormadinion, megestrol, acetato de megestrol, y/o mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el progestógeno se selecciona del grupo que consiste de por 5-alfa-dihidroprogesterona, medroxiprogesterona, didrogesterona, y progesterona y/o mezclas de los mismos.

En una realización altamente preferida, el progestógeno es progesterona. El término "progesterona" tal como se utiliza aquí se refiere a un miembro de la familia de progestógeno que tiene la estructura de Fórmula II a continuación:

Fórmula II

La progesterona también se conoce como D4-pregneno-3,20-diona; delta-4-pregneno-3,20-diona; o pregn-4-eno-3,20-diona. En una realización aún más preferida, la progesterona es micronizada. Proquina (México) es un proveedor de la progesterona micronizada.

5 El progestógeno de la presente invención puede estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de acuerdo con la "Realización de progestógeno/aceite" comprenden de manera adecuada una cantidad de progestógeno de al menos 0.015% y no más de 1.2% en peso/vol.

10 Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con tanto la "Realización de fosfolípido/aceite", y la "Realización de progestógeno/aceite" comprenden una cantidad de progestógeno de al menos 0.05%, más preferiblemente al menos 0.1%, incluso más preferiblemente al menos 0.13%, lo más preferiblemente al menos 0.16% en peso por volumen total (peso/vol.).

15 Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden preferiblemente una cantidad de progestógeno de menos de o igual a 1.0%, más preferiblemente menos de o igual a 0.95%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 0.63%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 0.5%, más preferiblemente menos de o igual a 0.4% en peso por volumen total (en peso/vol.). En otra realización, las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden una cantidad de progestógeno menos de o igual a 0.3% en peso por volumen total (peso/volumen).

En una realización particularmente preferida, las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden 0.2% en peso por volumen total de progesterona, preferiblemente progesterona micronizada.

20 Otros ingredientes farmacéuticamente activos

25 Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden comprender uno o más ingredientes terapéuticos adicionales (API), tales como otros agentes neurotróficos y/o agentes neuroprotectores. Tales agentes incluyen, por ejemplo, compuestos que reducen la excitotoxicidad del glutamato y potencian la regeneración neuronal. Tales agentes se pueden seleccionar de, pero no se limitan a, el grupo que comprende factores de crecimiento. Por "factor de crecimiento" se entiende una molécula de señalización extracelular que estimula una célula a crecer o proliferar. En una realización, las composiciones comprenden además la Vitamina D como un segundo agente terapéutico, preferiblemente en una cantidad suficiente para proveer una dosis de 200 a 1000 IU por día. Por ejemplo, en ciertas realizaciones las composiciones pueden comprender Vitamina D en una concentración de 0.1 IU/ml a 5 IU/ml, preferiblemente de 0.5 IU/ml a 3 IU/ml.

30 En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención no contienen ningún ingrediente farmacéutico activo adicionales. En una realización particularmente preferida, las composiciones de la presente invención no contienen estradiol, más preferiblemente no comprenden estrógeno.

Fase en aceite

35 Las composiciones de la presente invención son emulsiones de aceite en agua. La fase hidrófoba (o fase de aceite) de las composiciones según la presente invención es o comprende un aceite.

Los triglicéridos son aceites preferidos. Preferiblemente, la fase hidrófoba/aceite comprende un triglicérido que tiene un punto de fusión de menos de 30°C, más preferiblemente de menos de 20°C de fusión, y lo más preferiblemente de menos de 10°C.

Las composiciones de acuerdo con la "realización de progestógeno/aceite" contienen adecuadamente aceite que comprende al menos triglicéridos al 75% en peso/peso, más preferiblemente al menos triglicéridos al 85% en peso/peso.

5 En realizaciones altamente preferidas, de tanto la "Realización de fosfolípidos/aceite" y la "Realización de progestógeno/aceite", la fase hidrófoba es un aceite, que comprende al menos triglicéridos al 90% en peso/peso, más preferiblemente al menos triglicéridos al 95% en peso/peso. En una realización preferida, la fase en aceite comprende "triglicéridos de cadena larga" (LCT) en una cantidad de al menos 45% en peso/peso del aceite total, preferiblemente al menos 65% en peso/peso, más preferiblemente al menos 75% en peso/peso, más preferiblemente al menos 90% en peso/peso.

10 En ciertas realizaciones el aceite preferido de las emulsiones de la presente invención es o comprende un aceite vegetal. "El aceite vegetal" se refiere a aceite derivado de las semillas de plantas o nueces. Los aceites vegetales son típicamente "triglicéridos de cadena larga" (LCT), que se forman cuando tres ácidos grasos (usualmente 14 a 22 carbonos en longitud, con enlaces insaturados en número y localizaciones variables, dependiendo de la fuente del aceite) forman enlaces éster con los tres grupos hidroxilo en glicerol. En ciertas realizaciones, los aceites vegetales de grado altamente purificado (también llamados "súper refinados") se utilizan para garantizar la seguridad y la estabilidad de las emulsiones de aceite en agua. En ciertas realizaciones aceites vegetales hidrogenados, que son producidos por hidrogenación controlada del aceite vegetal, se puede utilizar en la presente invención.

15 Aceites vegetales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a aceite de almendra, aceite de babasú, aceite de semilla de grosella negra, aceite de borraja, aceite de canola, aceite de castor, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de palma, aceite de semilla de palma, aceite de colza, aceite de cártamo, aceite de soja, aceite de girasol y aceite de sésamo. También se pueden utilizar formas hidrogenadas y/o parcialmente hidrogenadas de estos aceites. Los aceites preferidos son el aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y/o aceite de soja. Los aceites más preferidos son el aceite de cártamo y/o aceite de soja.

20 Las composiciones en donde la fase en aceite es aceite de soja son las más altamente preferidas. En realizaciones particularmente preferidas, el aceite de soja puede tener un contenido de ácido palmítico de entre 9 y 13%, un contenido de ácido esteárico de entre 2.5% y 5%, un contenido de ácido oleico de entre 17% y 30%, un contenido de ácido linoleico de entre 48% y 58%, y un contenido de ácido linoleico de entre 5% y 11%.

25 En una realización preferida, las composiciones de emulsión comprenden no más de 3% en peso/peso, más preferiblemente menos de 2% en peso/peso y lo más preferiblemente menos de 1% en peso/peso de triglicéridos estructurados. Un "triglicérido estructurado" tal como se usa aquí es un triglicérido que comprende triglicéridos o mezclas de triglicéridos que tienen al menos un grupo de ácido graso con una longitud de cadena de carbono de 6 a 12 átomos de carbono y al menos un grupo de ácido graso con una longitud de cadena de carbono de más de 12 unidades de carbono.

30 En otra realización, las composiciones de emulsión comprenden triglicéridos estructurados en una cantidad expresada como % en peso/peso de la fase total en aceite, de no más de 30%, preferiblemente no más de 20%, más preferiblemente no más de 10%, lo más preferiblemente no más de 5%.

35 En ciertas realizaciones, el aceite de las composiciones de emulsión de aceite en agua descritas aquí puede comprender adicionalmente o alternativamente triglicéridos de cadena media. Los "triglicéridos de cadena media (MCT)" son otra clase de aceite de triglicérido que puede derivarse bien sea de forma natural o sintética. Los MCT se forman a partir de ácidos grasos de 6 a 10 carbonos de longitud. Los MCT son extensamente utilizados en emulsiones para inyección como una fuente de calorías. Tal aceite está disponible comercialmente como por ejemplo Miglyol 812 (SASOL GmbH Alemania), o CRODAMOL GTCC-PN (Croda Inc, New Jersey). También se pueden utilizar en la presente invención Otros aceites de cadena media de bajo punto de fusión. En ciertas realizaciones combinaciones de aceite vegetal y aceite de MCT se utilizan en la presente invención. En realizaciones preferidas, el aceite contenido en las composiciones de la presente invención comprende menos de o igual a triglicéridos de cadena media al 35% (peso/peso) (MCT), preferiblemente menos de o igual a MCT al 25% (peso/peso), más preferiblemente menos de o igual a MCT al 10% (peso/peso), más preferiblemente menos de o igual a MCT al 5% (peso/peso).

40 En otra realización, la fase de aceite comprende grasa animal. La "grasa animal" se refiere a aceite derivado de una fuente animal. La grasa animal también comprende triglicéridos, pero las longitudes de, y enlaces insaturados en, las tres cadenas de ácidos grasos varían, en comparación con los aceites vegetales. Las grasas animales de fuentes que son sólidas a temperatura ambiente, si se desea pueden ser procesadas para hacerlas líquidas. Otros tipos de grasas animales que son inherentemente líquidas a temperatura ambiente incluyen aceites marinos, tales como los aceites de pescado. Los triglicéridos de aceite de pescado tienen usualmente ácidos grasos que tienen de 12 a 22 átomos de carbono. Aceites de pescado de ejemplo incluyen, por ejemplo, concentrados de aceite de pescado altamente purificados.

- En ciertas realizaciones, la fase de aceite es una mezcla de uno o más de un aceite de LCT y/o un aceite de MCT y/o un aceite de origen marino. Mientras que según se informa los MCT permiten una mejor solubilización de los ingredientes activos en comparación con los LCT menos polares, la presencia predominantemente de los MCT en las emulsiones para inyección se asocia con efectos metabólicos adversos, y puede así presentar inconvenientes de seguridad y estabilidad. Adicionalmente, los productos de hidrólisis de los MCT, tales como ésteres de ácido caprílico, se sabe que tienen efectos secundarios neurológicos perjudiciales. En realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención comprenden por lo tanto no más de MCT al 3% en peso/peso, preferiblemente no más de MCT al 2% en peso/peso, lo más preferiblemente no más de MCT al 1% en peso/peso. En realizaciones preferidas, las emulsiones de la presente invención no contienen aceites de MCT.
- 5
- 10 En una realización, la emulsión no contiene más de 0.9% en peso/peso, preferiblemente no más de 0.8% en peso/peso, más preferiblemente no más de 0.5% en peso/peso de un modificador de la polaridad seleccionado del grupo que consiste de monoglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos acetilados, diglicéridos acetilados y/o mezclas de los mismos. En otra realización, la emulsión no contiene más de 0.9% en peso/peso, preferiblemente no más de 0.8% en peso/peso, más preferiblemente no más de monoglicérido al 0.5% en peso/peso.
- 15 Expresado de manera diferente, la emulsión contiene preferiblemente no más de 30%, más preferiblemente no más de 20%, incluso más preferiblemente no más de 10% y lo más preferiblemente no más de 5% en peso de fosfolípido, de un modificador de la polaridad seleccionado del grupo que consiste de monoglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos acetilados, diglicéridos acetilados y/o mezclas de los mismos. Se cree que el uso de un modificador de la polaridad en una concentración significativa en relación con el contenido de fosfolípidos de las emulsiones que
- 20 tienen un efecto adverso sobre las propiedades estabilizadoras del fosfolípido.
- En otra realización, las composiciones comprenden un modificador de la polaridad seleccionado del grupo que consiste de monoglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos acetilados, diglicéridos acetilados y/o mezclas de los mismos, en una cantidad expresada como % en peso/peso de la fase de aceite total, de menos del 20%, preferiblemente menos del 10%, más preferiblemente menos del 5%, más preferiblemente menos del 2%. En otra
- 25 realización, la fase de aceite comprende menos de o igual al 10% en peso/peso de los monoglicéridos de aceite total y/o monoglicéridos acetilados.
- El contenido de aceite total (peso/volumen) de las composiciones de acuerdo con la "Realización de progestógeno/aceite" de la presente invención es preferiblemente al menos 0.5% y no más del 30% (peso/volumen).
- 30 El contenido de aceite total de las composiciones de acuerdo tanto con la "Realización de fosfolípidos/aceite" y la "Realización de progestógeno/aceite" es preferiblemente al menos 1% (peso/volumen), más preferiblemente al menos 2% (peso/volumen), incluso más preferiblemente al menos 4% (peso/volumen), más preferiblemente al menos 5% (peso/volumen).
- El componente de aceite total de las composiciones de la presente invención es preferiblemente menor que o igual al 29% (peso/volumen), Más preferiblemente menos de o igual al 20% (peso/volumen), incluso más preferiblemente
- 35 menos de o igual al 15% (peso/volumen), y lo más preferiblemente menos de o igual al 10% (peso/volumen). En una realización preferida, el componente de aceite total de la emulsión de la presente invención es menor o igual al 9% (peso/volumen). En una realización altamente preferida, las composiciones de la presente invención comprenden aceite al 6% en peso/volumen, preferentemente aceite de soja. Aceites de soja preferidos pueden tener un contenido de ácido linoleico de más de 48%, y un contenido de ácido oleico de más de 17%. Un ejemplo de un aceite de soja
- 40 que tiene estas propiedades es el Soya-bean refinado por Fresenius Kabi (Suecia).
- En ciertas realizaciones, una proporción sustancial del progestógeno está comprendida dentro de las gotitas de aceite de la emulsión de aceite en agua. En ciertas realizaciones se disuelve por encima del 80% del progestógeno y se mantiene dentro de las gotitas de aceite. En ciertas realizaciones, más del 85%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 99.5% del progestógeno se disuelve en la fase de aceite.
- 45 Medio acuoso
- Las emulsiones de aceite en agua de la presente invención comprenden además un medio acuoso. "Medio acuoso" o "fase acuosa" se refiere a un líquido que contiene agua. En realizaciones preferidas, el medio acuoso es agua y/o una solución reguladora acuosa. Las composiciones de acuerdo con la "realización de progestógeno/aceite" de la presente invención comprenden preferiblemente medio acuoso al 61.4 a 99.4% en peso/volumen. Las
- 50 composiciones de acuerdo con la "Realización de fosfolípidos/aceite" y la "Realización de progestógeno/aceite" comprenden preferiblemente medio acuoso al 80-97% en peso/volumen.
- Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden también opcionalmente de 0 a 4 mM de un agente regulador compatible fisiológicamente.

Fosfolípido

Las composiciones de la presente invención comprenden además uno o más emulsificadores/surfactantes, incluyendo fosfolípido. Los emulsificadores utilizados en la presente invención son preferentemente de origen natural. Emulsificadores de origen natural incluyen lecitina de soja, lecitina de huevo, lecitina de aceite de girasol, esfingosina, gangliósidos, y fitoesfingosina y combinaciones de los mismos. Lecitina hidrogenada, es decir, el producto de hidrogenación controlada de lecitina, también se puede utilizar en la presente invención.

Las composiciones de acuerdo con la "Realización de progestógeno/aceite" de la presente invención comprenden adecuadamente fosfolípidos al 0.0425% a 12.5% en peso/volumen.

Las composiciones de acuerdo tanto con la "Realización de fosfolípidos/aceite" y la "Realización de progestógeno/aceite" comprenden preferiblemente fosfolípidos al 0.085% a 10.2% en peso/volumen.

Fosfolípidos de ejemplo útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a fosfatidil colina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico y mezclas de los mismos. Estos tienen típicamente 4 a 22 átomos de carbono, y más generalmente de 10 a 18 átomos de carbono y grados variables de saturación. El componente de fosfolípido de la emulsión aceite en agua puede ser bien sea un fosfolípido único o una mezcla de varios fosfolípidos. Los fosfolípidos empleados pueden ser naturales o sintéticos, pero deben ser aceptables para la administración parenteral, especialmente para la administración intravenosa.

Una lista no exhaustiva de fosfolípidos adecuados es listada a continuación: ácidos fosfatídicos, incluyendo ácido 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfatídico, sal de sodio(DMPA,Na), ácido 1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfatídico, sal de sodio (DPPA,Na), ácido 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfatídico, sal de sodio (DSPA,Na); fosfocolinas, incluyendo 1,2-Dilauroil-sn-glicero-3-fosfocolina (DLPC), 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DMPC), 1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina-(DPPC), 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC); fosfoetanolaminas, incluyendo 1,2-Dilauroil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DLPE), 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DMPE), 1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DPPE), 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DSPE); fosfogliceroles, incluyendo 1,2-Dilauroil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, sal de sodio (DLPG, Na), 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, sal de sodio (DMPG, Na), 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-sn-1-glicerol, sal de amonio (DMPsn-1-G,NH4), 1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, sal de sodio (DPPG,Na), 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, sal de sodio (DSPG,Na), 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-phospho-sn-1-glycerol, sal de sodio (DSP-sn-1G,Na); fosfoserinas, incluyendo 1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina, sal de sodio (DPPS,Na); fosfolípidos de cadena mixta, incluyendo 1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC), 1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, sal de sodio (POPG,Na), 1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, sal de amonio (POPG,NH4); lisofosfolípidos, incluyendo 1-Palmitoil-2-liso-sn-glicero-3-fosfocolina (P-liso-PC), 1-Estearoil-2-liso-sn-glicero-3-fosfocolina (S-liso-PC); fosfolípidos pegilados, incluyendo N-(Carbonilmetoxipolietilenglicol 2000)-MPEG-2000-DPPE, sal de sodio, N-(Carbonilmetoxipolietilenglicol 5000)-MPEG-5000-DSPE, sal de sodio, N-(Carbonilmetoxipolietilenglicol 750)-MPEG-750-DSPE, sal de sodio, N-(Carbonilmetoxipolietilenglicol 2000)-MPEG-2000-DSPE, sal de sodio.

En una realización preferida, la cantidad de fosfolípido en las composiciones de acuerdo con la presente invención, en peso con base en el volumen total de la composición (peso/volumen), es de al menos 0.064%, preferiblemente al menos 0.1%, más preferiblemente al menos 0.12%, incluso más preferiblemente al menos 0.15%, incluso más preferiblemente al menos 0.25%, más preferiblemente al menos 0.5%.

En otra realización preferida, la cantidad de fosfolípido en las composiciones de acuerdo con la presente invención, en peso con base en el volumen total de la composición (peso/volumen), es menos de o igual a 7.65%, preferiblemente menos de o igual a 6.5%, más preferiblemente menos de o igual a 4.1%, más preferiblemente menos de o igual a 3.4%. En una realización altamente más preferida, la cantidad de fosfolípido en las composiciones de acuerdo con la presente invención, en peso con base en el volumen total de la composición (peso/volumen), es menos que o igual a 3.3%, más preferiblemente menos de o igual a 2.6%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 2.2%, más preferiblemente menos de o igual a 2.1%.

Composiciones altamente más preferidas comprenden fosfolípido en una cantidad (peso/volumen) dentro del rango de 0.7% a 2.0%, preferiblemente dentro del rango de 1.0% a 1.3%, lo más preferiblemente 1.02%. Las composiciones que comprenden fosfolípido dentro de estos límites muestran una excelente estabilidad física y estabilidad del pH a lo largo del almacenamiento.

En una realización altamente preferida, el componente fosfolípido comprende una mezcla de fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina al 79%, fosfatidiletanolamina al 18%, esfingomielina al 2% y lisofosfatidilcolina al 1%.

En una realización preferida, la fuente del emulsificador de fosfolípido de la presente invención es lecitina, preferentemente lecitina de huevo. De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la lecitina es una denominación pública que describe una mezcla compleja de fosfolípidos insolubles en acetona, los cuales consisten principalmente de fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina y fosfatidilinositol, combinados con diversas cantidades de otras sustancias tales como los triglicéridos, ácidos grasos y carbohidratos.

5 La lecitina de soja y lecitina de huevo (incluyendo las versiones hidrogenadas de estos compuestos) tienen una larga historia de seguridad en los sistemas biológicos, poseen propiedades de emulsificación y solubilización combinadas, y tienden a ser metabolizados *in vivo* en sustancias inocuas más rápidamente que la mayoría de los surfactantes sintéticos. Lecitina/fosfolípidos de soja comercialmente disponibles son los productos Centrophase y Centrolex (Central Soya), Phospholipon (fosfolípidos GmbH, Alemania), Lipoid (Lipoid GmbH, Alemania), EPIKURON (Degussa), y PL90 (Fresenius Kabi, Suecia). En una realización altamente preferida, la fuente de fosfolípido es lecitina de huevo.

10 En ciertas realizaciones, la cantidad total de emulsificador, incluyendo fosfolípido, en las composiciones de la presente invención está dentro de un rango de 0.05% a 15% en peso con base en el volumen total de la composición (peso/volumen).

En realizaciones preferidas, la cantidad de lecitina (peso/volumen) de acuerdo con la presente invención, es menos de o igual a 12%, más preferiblemente menos de o igual a 9%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 7.6%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 6%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 4.8%, más preferiblemente menos de o igual a 3.9%.

15 En ciertas realizaciones, la cantidad total de lecitina, especialmente lecitina de huevo, (peso/volumen) es mayor de o igual a 0.05%, preferiblemente mayor de o igual a 0.13%, más preferiblemente mayor de o igual a 0.15%, incluso más preferiblemente mayor de o igual a 0.2%, incluso más preferiblemente mayor de o igual a 0.3%, más preferiblemente mayor de o igual a 0.4%.

20 La mayoría de las composiciones altamente preferidas comprenden lecitina de huevo en una cantidad (peso/volumen) dentro del rango de 0.8% a 2.3%, preferiblemente de 0.9% a 1.5%, más preferiblemente de 1.0% a 1.3%, incluso más preferiblemente de 1.2%.

25 En una realización, la lecitina de huevo comprende 60-80% en peso/peso, preferiblemente fosfatidil colina al 67% en peso/peso; fosfatidiletanolamina al 10-20% en peso/peso, preferiblemente fosfatidiletanolamina al 15% en peso/peso; esfingomielina \leq 3% en peso/peso, preferiblemente esfingomielina al 2% en peso/peso; y lisofosfatidilcolina \leq 3% en peso/peso, preferiblemente lisofosfatidilcolina al 1% en peso/peso. La "lecitina de huevo PL90" (Fresenius Kabi AB) es un ejemplo de una lecitina de huevo con un contenido de tales fosfolípidos.

30 En una realización, las composiciones de la presente invención comprenden no más de 1.5% en peso/peso, preferiblemente no más de 1.2% en peso/peso, más preferiblemente no más de 0.8% en peso/peso, y más preferiblemente no más de 0.4% en peso/ peso de 15-hidroxiestearato de polietilén glicol. En otra realización, las composiciones de la presente invención comprenden no más de 1.5% en peso/peso, preferiblemente no más de 1.2% en peso/peso, más preferiblemente no más de 0.8% en peso/peso, más preferiblemente no más de 0.4% en peso/peso de éster de polietilén glicol y/o polietilén-propilén glicol.

Cosurfactante

35 Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden opcionalmente un cosurfactante. Sin estar limitado por la teoría, Sin estar limitado por la teoría, los cosurfactantes están pensados para estabilizar las gotitas de lípidos durante la formación de la emulsión, influyendo así en el tamaño de las gotitas de emulsión y la estabilidad de la composición de la emulsión final. Cosurfactantes adecuados para uso en composiciones de la presente invención son aquellos que impiden la floculación y / o coalescencia de la emulsión de lípidos. Cosurfactantes de ejemplo incluyen pero no se limitan a, colesterol, ácido oleico, oleato, Tween80 (PEG-sorbitán monooleato), HCO-60, Solutol H15 (polioxietileno-660-hidroxiestearato), PEG-400 (polietilén glicol), Pluronic F68 (BASF), Cremóforo EL (polioxietileno-35-ricinoleato), o la sal de un ácido biliar, tal como ácido desoxicólico. En otras realizaciones, el cosurfactante se selecciona del grupo que consiste de ácidos grasos C_{12} - C_{22} , sales de los mismos, y / o mezclas de los mismos, preferiblemente de ácidos grasos C_6 - C_{20} , sales de los mismos, y/o mezclas de los mismos, lo más preferiblemente de ácidos grasos C_{18} , sales de los mismos, y/o mezclas de los mismos. En realizaciones altamente preferidas, el ácido graso es monoinsaturado.

45 En algunas realizaciones, el cosurfactante puede estar presente en composiciones de la presente invención en una cantidad (peso/volumen) mayor de o igual a 0.005%, preferiblemente mayor de o igual a 0.01%, más preferiblemente mayor de o igual a 0.02 %. En otras realizaciones, el cosurfactante puede estar presente en composiciones de la presente invención en una cantidad (peso/volumen) de menos de o igual a 10%, preferiblemente menos de o igual a 5%, más preferiblemente menos de o igual a 4%, más preferiblemente menos de o igual a 0.5%. En una realización preferida, el cosurfactante se selecciona del grupo que consiste de ácidos grasos de cadena larga, tales como ácido palmítico, ácido oleico o ácido esteárico, o las sales alcalinas de los mismos. El oleato y/o ácido oleico, especialmente oleato de sodio, son cosurfactantes altamente preferidos.

55 En ciertas realizaciones, en donde el cosurfactante es ácido oleato y/o oleico, el cosurfactante está presente en una cantidad (peso/volumen) igual o mayor de 0.005%, preferiblemente igual o mayor de 0.01%, incluso más preferiblemente igual o mayor de 0.02%. En ciertas realizaciones, en donde el cosurfactante es oleato y/o ácido

oleico, el cosurfactante está presente en una cantidad (peso/volumen) de menos de o igual a 2.5%, preferiblemente menos de o igual a 1.0%, más preferiblemente menos de o igual a 0.5%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 0.3%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 0.25%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 0.1%, más preferiblemente menos de o igual a 0.05%.

- 5 En una realización altamente preferida, el cosurfactante es oleato de sodio y está presente en una cantidad de 0.03% en peso/volumen.

Las composiciones de la presente invención son preferiblemente adecuadas para la infusión parenteral, preferiblemente infusión intravenosa, durante periodos prolongados. Una duración típica de administración puede ser, por ejemplo 3-7 días. En realizaciones preferidas, la concentración de ciertos cosurfactantes, por lo tanto debe mantenerse a un mínimo para evitar efectos secundarios tales como irritación, la inhibición del citocromo P450, etc.

10 En realizaciones preferidas el Pluronic F68 (poli(etilenglicol)-13-poli(propilen glicol copropilen glicol) está presente en una cantidad de menos de 0.7% (peso/peso), preferiblemente menos de 0.5% (peso/peso). En otra realización preferida el Solutol-HS (Macrogol-15-hidroxiestearato) está presente en una cantidad de menos de 1.2% (peso/peso), preferiblemente menos de 1% (peso/peso).

15 Agente osmótico

Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden ventajosamente un agente osmótico y/o un modulador de la tonicidad. En una realización, las composiciones de acuerdo con la presente invención son isotónicas e isoosmóticas. Las composiciones de la presente invención tienen preferiblemente una osmolalidad de 200 a 1000 mOsm/kg, más preferiblemente de 220-600 mOsm/kg, más preferiblemente de 230-360 mOsm/kg.

20 Agentes moduladores osmóticos y/o de tonicidad adecuados incluyen cloruro de potasio o de sodio, trehalosa, sacarosa, sorbitol, glicerol, glucosa, xilitol, manitol, polietilén glicol, propilen glicol, albúmina, aminoácidos y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, una osmolalidad de 270 a 330 mOsm/kg, preferiblemente de 280 a 300 mOsm/kg, se logra con un agente que también incrementa la presión osmótica, tal como glicerol, dextrosa, lactosa, sorbitol o sacarosa.

25 En una realización preferida, el agente osmótico es un poliol fisiológicamente aceptable, tal como glicerol, sorbitol o xilitol. En una realización preferida, el agente osmótico es glicerol.

El agente osmótica y/o agente que regula la tonicidad de composiciones de la presente invención se utiliza generalmente en una concentración que no tiene efectos biológicos adversos. El producto final es preferiblemente isotónico con el fin de permitir la infusión de la emulsión a través de bien sea un catéter venoso central o periférico.

30 En realizaciones preferidas en donde el glicerol es el agente osmótico, el glicerol está presente en una concentración (peso/peso) mayor de 1%, preferiblemente mayor de 2%, más preferiblemente mayor de 2.3%. En otras realizaciones preferidas el glicerol está presente a una concentración (peso/volumen) de menos de 5%, preferiblemente menos de 3%, más preferiblemente menos de 2.7%. En una realización altamente preferida, las emulsiones de la presente invención comprenden glicerol al 2.5%.

35 Agente regulador del pH

Las composiciones de acuerdo con la presente invención tienen un pH dentro del rango de pH 6.0 a pH 9.0, preferiblemente pH 6.5 a pH 8.5, lo más preferiblemente pH 7.0 a 8.0. El pH de las composiciones se puede ajustar mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo a través del uso de una base apropiada que neutraliza la carga negativa en los ácidos grasos, a través del uso de un regulador apropiado, o una combinación de los mismos.

40 Una variedad de bases y reguladores son adecuados para uso con las emulsiones de la presente invención. Un experto en la técnica apreciará que la adición de regulador a la emulsión no sólo afectará el pH final, sino también la resistencia iónica de la emulsión. Los reguladores de alta resistencia iónica pueden impactar negativamente en el potencial zeta de la emulsión y son, por lo tanto, no deseables. En una realización preferida, el pH se ajusta al valor deseado por adición de hidróxido de sodio 1N.

45 Aditivos opcionales

Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden opcionalmente uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como acidificantes, alcalinizantes, enlazantes, quelante, complejantes, agentes solubilizantes, antisépticos, conservantes (incluidos los antimicrobianos y antioxidantes), agentes de suspensión, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes que modifican la viscosidad, solventes, agentes crioprotectores, diluyentes, lubricantes u otros materiales biocompatibles. En ciertas realizaciones, dichos aditivos ayudan en la estabilización de la dispersión coloidal o en la prestación de las formulaciones de la presente invención biocompatible.

50

5 En una realización, las composiciones de la presente invención no comprenden la Vitamina E. En otra realización, las composiciones de la presente invención no comprenden Vitamina C. En otra realización, las composiciones de la presente invención no comprenden fitato de hexasodio. En una realización preferida, las composiciones de la presente invención están libres de, o sustancialmente libres de, alcohol. En una realización, las composiciones de la presente invención están libres de, o sustancialmente libres de, etanol. En una realización adicional, las composiciones de la presente invención adicionalmente o alternativamente no contienen solventes orgánicos.

Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la "Realización de fosfolípidos/aceite" de la presente invención comprenden menos del 2.5% en peso/volumen de benzoato de bencilo a.

10 Ambas, las composiciones de acuerdo con la "Realización de fosfolípidos/aceite" y las composiciones de acuerdo con la "Realización progestógeno/aceite" comprenden preferiblemente menos del 1% en peso/volumen de benzoato de bencilo. Incluso más preferiblemente, dichas composiciones comprenden alcoholes de bencilo a menos del 1% en peso/volumen y/o derivados de las mismas.

15 En realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención no contienen benzoato de bencilo, y en realizaciones altamente preferidas no contienen alcoholes de bencilo y/o derivados de los mismos. En una realización preferida, las composiciones de la presente invención no contienen ciclodextrina.

Relaciones de los componentes de la emulsión

Mientras que cantidades de ejemplo de diferentes componentes que pueden incluirse en las composiciones de la invención se definen anteriormente, otros aspectos de la invención se relacionan con las relaciones de los componentes específicos, como se discute a continuación.

20 Relación de progestógeno : aceite

25 Como se señaló anteriormente, de acuerdo con una realización ventajosa, las composiciones de la invención tienen un bajo contenido de aceite, de tal manera que los lípidos mínimos se administran a al sujeto por unidad de volumen de la composición administrada, de tal manera que los efectos secundarios adversos tales como la hiperlipidemia pueden ser evitados. Además, en algunas realizaciones, las composiciones logran solubilidad de progestógeno mejorada en aceite, mientras que mantienen o mejoran, la estabilidad química y/o estabilidad física de las emulsiones, de tal manera que dosis más altas de progestógeno pueden administrarse a un sujeto por unidad de aceite.

30 Preferiblemente, en las composiciones de acuerdo con la "Realización de fosfolípidos/aceite" de la presente invención, la relación de progestógeno al componente de aceite total (peso/peso) es al menos 1:35, más preferiblemente al menos 1:33, e incluso más preferiblemente al menos 1:32.

35 Ventajosamente, la relación de progestógeno al componente de aceite total (peso/peso) en las composiciones de acuerdo con la "Realización de fosfolípidos/aceite" y la "Realización de progestógeno/aceite" es al menos 1:31. Típicamente, en las composiciones de acuerdo con la presente invención, la relación de estos últimos no excede de 1:22, más preferiblemente, que no exceda de 1:23, más preferiblemente no excede 01:24, más preferiblemente no excede 1:25 , más preferiblemente no excede de 1:26, más preferiblemente no excede de 1:27, incluso más preferiblemente no excede de 1:28 y lo más preferiblemente no excede de 1:29. En una realización, la relación de progestógeno al componente de aceite está entre 1:32 y 1:25 (peso/peso), incluso más preferiblemente entre 1:31 y 1:29 (peso/peso).

40 Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la "Realización de fosfolípido/aceite" de la presente invención comprenden progestógeno en una cantidad mayor de 2.5% en peso/peso del aceite, preferiblemente mayor de 3% en peso/peso del aceite.

Ambas, las composiciones de acuerdo con la "Realización fosfolípido/aceite" y la "Realización progestógeno/aceite " comprenden ventajosamente progestógeno en una cantidad mayor de 3.2% en peso/peso del aceite.

Relación de fosfolípido : aceite

45 Se encontró que cantidades en exceso de fosfolípido en las composiciones de aceite en agua pueden conducir a un incremento en los productos de degradación de fosfolípido después de sometimiento a autoclave y/o almacenamiento, causando una disminución en el pH, el cual a su vez impacta negativamente sobre la estabilidad de la emulsión. Adicionalmente, el fosfolípido en exceso puede conducir a un incremento en el número de grandes micelas libres de grasa en las composiciones, y por lo tanto un incremento indeseable en el valor de PFAT₅. Por otro lado, las composiciones con un nivel demasiado bajo de fosfolípidos no muestran suficiente estabilidad de las gotitas de emulsión para soportar la esterilización por sometimiento a autoclave y almacenamiento. Las composiciones de la presente invención tienen un nivel optimizado de aceite y fosfolípidos de tal forma que se logra la distribución

óptima del tamaño de partícula y la estabilidad física superior, mientras que un pH dentro del rango deseado se mantiene a lo largo de la esterilización por calor y el almacenamiento.

5 Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la "Realización de progestógeno/aceite" de la presente invención comprenden fosfolípido en una cantidad expresada como % en peso/peso del aceite, mayor que o igual a 6.8% (peso/peso) y menor o igual al 43% (peso/peso). Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con tanto la "Realización de fosfolípidos/aceite", y la "Realización de progestógeno/aceite" de la presente invención comprenden fosfolípido en una cantidad expresada como % en peso/peso del aceite mayor que o igual a 8.4%, más preferiblemente mayor que o igual a 12%, incluso más preferiblemente mayor que o igual a 14%, más preferiblemente mayor que o igual a 15%.

10 Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con las dos realizaciones principales de la presente invención comprenden fosfolípido en una cantidad expresada como % en peso/peso del aceite de menos de o igual al 42.5%, más preferiblemente menos de o igual a 26%, incluso más preferiblemente menos de o igual al 25%, más preferiblemente menos de o igual al 22%.

15 En una realización altamente preferida el fosfolípido está presente en una cantidad dentro del rango del 16 a 18% (peso/peso) del aceite.

En otra realización, las composiciones de la presente invención comprenden lecitina, preferentemente lecitina de huevo, en una cantidad expresada como % en peso/peso del aceite, mayor que o igual a 8%, preferiblemente mayor que o igual a 10%, más preferiblemente mayor que o igual a 13%, incluso más preferiblemente mayor que o igual a 15%, más preferiblemente mayor que o igual a 18%.

20 En una realización, las composiciones de la presente invención comprenden lecitina, preferentemente lecitina de huevo, en una cantidad expresada como % en peso/peso del aceite, de menos de o igual a 50%, preferiblemente menos de o igual a 48%, más preferiblemente menos de o igual a 40%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 33%, más preferiblemente menos de o igual a 31%.

25 En una realización altamente preferida la lecitina de huevo está presente en una cantidad dentro del rango de 19-21% (peso/peso) del aceite.

Relación del cosurfactante : aceite

30 En ciertas realizaciones de la presente invención, las composiciones comprenden un cosurfactante, preferiblemente oleato o ácido oleico. En una realización, el cosurfactante está presente en una cantidad expresada como % en peso/peso del aceite, mayor que 0.02. Preferiblemente, la concentración de cosurfactante contenido en la composición, en una cantidad expresada como % en peso/peso del aceite, es mayor que o igual a 0.08%, preferiblemente es mayor que o igual a 0.1%, incluso más preferiblemente mayor que o igual a 0.3%. En otra realización preferida, la concentración de cosurfactante contenido en la composición, en una cantidad expresada como % en peso/peso del aceite, es menos de o igual a 2%, preferiblemente menos de o igual a 0.9%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 0.7%.

35 En una realización altamente preferida, el cosurfactante es oleato o ácido oleico o, y está presente en una cantidad de 0.5% del aceite (peso/peso).

Relación del cosurfactante : fosfolípido

40 En una realización de la presente invención, las composiciones comprenden fosfolípido y un cosurfactante, preferiblemente oleato. En esta realización, el cosurfactante y el fosfolípido están presentes preferiblemente en una relación de cosurfactante a fosfolípido (peso/peso) mayor que o igual a 1:85, preferiblemente mayor que o igual a 1:82, más preferiblemente mayor que o igual a 1:68, incluso más preferiblemente mayor que o igual a 1:51, más preferiblemente mayor que o igual a 2:85. En esta realización, el cosurfactante y el fosfolípido están presentes preferiblemente en una relación de cosurfactante a fosfolípido (peso/peso) menor que o igual a 1:12, preferiblemente menor que o igual a 1:17, más preferiblemente menor que o igual a 1:20, incluso más preferiblemente menor que o igual a 1:26, más preferiblemente menor que o igual a 1:34.

45 En una realización preferida en donde el cosurfactante es oleato, el cosurfactante para la relación de fosfolípido (peso/peso) está dentro del rango de 1:51 a 1:30, preferiblemente de 1:51 a 1:34.

50 En otra realización de la presente invención, las composiciones comprenden lecitina y un cosurfactante, preferiblemente oleato. En esta realización, el cosurfactante y la lecitina están presentes preferiblemente en una relación de cosurfactante a lecitina (peso/peso) mayor que o igual a 1:100, preferiblemente mayor que o igual a 1:80, más preferiblemente mayor que o igual a 1:70, incluso más preferiblemente mayor que o igual a 1:60, más preferiblemente mayor que o igual a 1:50. En esta realización, el cosurfactante y la lecitina están presentes preferiblemente en una relación (peso/peso) menor que o igual a 1:15, preferiblemente menor que o igual a 1:20,

más preferiblemente menor que o igual a 3:70, incluso más preferiblemente menor que o igual a 1:30, más preferiblemente menor que o igual a 1:40.

En una realización preferida en donde el cosurfactante es oleato, y la lecitina es lecitina de huevo, la relación de cosurfactante a lecitina (peso/peso) está dentro del rango de 1:60 a 1:30, preferiblemente 1:60 a 1:35.

5 Relación de Progestógeno : Fosfolípido

En una realización, el progestógeno está presente en una cantidad menor que 58% en peso/peso del fosfolípido, preferiblemente menor que 29% en peso/peso del fosfolípido. Preferiblemente, en otra realización de las composiciones de acuerdo con la presente invención, el progestógeno es progesterona, y la progesterona está presente en una cantidad, expresada como % en peso/peso del fosfolípido, de mayor que 7.8%, preferiblemente mayor que 9.8%, más preferiblemente mayor que 13%, incluso más preferiblemente mayor que 15%.

10

Preferiblemente, en otra realización de las composiciones de acuerdo con la presente invención, el progestógeno es la progesterona, y la progesterona está presente en una cantidad, expresada como % en peso/peso del fosfolípido, de menos de 47%, preferiblemente menos de 39%, más preferiblemente menos de 26%, incluso más preferiblemente menos de 20%.

15

En una realización de las composiciones de acuerdo con la presente invención el progestógeno es progesterona y el fosfolípido es provisto por la lecitina, la progesterona y la lecitina están presentes en una relación de peso/peso de 1:15 a 2: 5, preferiblemente de 1:12 a 1: 3, más preferiblemente de 1:9 a 2:9, incluso más preferiblemente de 2:15 a 1:6. En una realización preferida, la relación de progesterona a lecitina (peso/peso) es menos de 1: 2, preferiblemente menos de 1:4.

20

Relación de Progestógeno : Cosurfactante

En una realización, el cosurfactante está presente en las composiciones de acuerdo con la presente invención en una cantidad mayor que 2.5% en peso del progestógeno, preferiblemente mayor que 5% en peso del progestógeno.

Empaque

25

Las composiciones de la presente invención son preferiblemente listas para el uso. "Lista para el uso" como se usa aquí significa que no se requiere manipulación adicional, tal como diluir o mezclar entre sí múltiples componentes.

Las composiciones de la presente invención pueden proveerse en empaques cerrados. El empaque debe ser compatible para su uso con formulaciones de lípidos y progestágenos. Ejemplos de materiales no adecuados para el empaque de las formulaciones de lípidos incluyen PVC y DEHP. Empaque adecuado que es compatible con formulaciones de lípidos incluyen, pero no se limitan a, bolsas a base de polipropileno y botellas de vidrio.

30

El vidrio convencional es un empaque preferido para las composiciones de la presente invención. En una realización preferida, las composiciones se empaquen en un contenedor sellado. El contenedor puede estar sobrecubierto para proveer protección del medio ambiente físico. En una realización, la composición se empaqueta en un contenedor sellado que tiene un volumen de 250 ml. En una realización, la composición se empaqueta en un recipiente sellado bajo un espacio de cabeza de gas inerte.

35

En otras realizaciones, las composiciones se empaquen en contenedores inertes. En una realización, los contenedores inertes están ocluidos frente a la luz. En otra realización, el contenedor comprende una pared de capas dobles, y en realizaciones preferidas, el área entre las dos capas se llena con un gas inerte para evitar la oxidación.

40

Para el almacenamiento prolongado el material de empaque necesita evitar la difusión de oxígeno del aire del ambiente hacia las composiciones de la invención, para evitar la formación de degradantes del oxígeno dentro de las composiciones.

45

En otra realización, la composición se empaqueta en una dosis unitaria. Una dosis unitaria provee una composición suficiente bien sea, para la administración de una dosis en bolo de progestógeno a un sujeto, o para la administración de la composición durante la primera hora, preferiblemente 2 primeras horas, más preferiblemente 4 primeras horas, del tratamiento. La dosis unitaria permite la administración rápida y conveniente de la composición en situaciones de emergencia, por ejemplo por los paramédicos en la ambulancia, o por socorristas/médicos en el lugar donde se produce una lesión/evento. Ejemplos no limitativos de formas de dosis unitarias son las inyecciones, jeringas precargadas, frascos de vidrio, y/o bolsas selladas.

50

En otras realizaciones, la composición se empaqueta dentro de un dispositivo similar al dispositivo de la bomba de insulina, el cual es utilizado para administrar una terapia de infusión continua, o en un cartucho diseñado para uso con un dispositivo tal. Ejemplos de bombas de insulina son aquellas comercializadas por MiniMed y Disetronic. Tales

bombas pueden comprender, por ejemplo, una cánula, un reservorio de la bomba o cartucho en el cual se almacena la composición, la bomba que puede ser operada de la batería, y medios para permitir al usuario controlar la cantidad exacta de activo administrado, tal como, por ejemplo, un chip de ordenador.

Realización altamente preferida

- 5 En una realización altamente preferida de la composición de acuerdo con la presente invención, las composiciones comprenden progesterona al 0.13-6,5% en peso/volumen; aceite al 4.0 -19.0 % en peso/volumen; lecitina de huevo al 0.5-5.7% en peso/volumen; agua al 70-98.9% en peso/volumen; y tiene un pH de 6.0-9.0. Composiciones de acuerdo con esta realización altamente preferida representan un compromiso entre la administración de la cantidad más deseable de progestógeno por unidad de volumen líquido, la administración de la cantidad más deseable de progestógeno por unidad de aceite, la estabilidad física y seguridad de la administración de la emulsión.

Propiedades de la emulsión

Las composiciones de acuerdo con la presente invención son de color blanco lechoso en la apariencia, y se presentan como emulsiones visualmente homogéneas.

Valor de PFAT₅

- 15 La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) establece el límite para la distribución de tamaño de los glóbulos en las emulsiones inyectables de lípidos (USP 729 - Pharm. Forum. 2005; 3:1448-1453). El límite para los glóbulos de grasa de diámetro > 5 µm en emulsiones inyectables, expresado como el porcentaje sopesado en volumen de la grasa > 5 µm, no es superior a 0.05%, o PFAT₅ que no exceda el 0.05%. Las composiciones que tienen un valor de PFAT₅ mayor que 0.05% se consideran que no son seguras para la administración intravenosa. El valor de PFAT₅ de una emulsión puede estar influenciado por varios factores, incluyendo el contenido de aceite total de la emulsión, la elección de cosurfactante, la relación de cosurfactante a aceite, y la estabilidad de las gotitas de la emulsión a la coalescencia y/o floculación.

- 20 Las composiciones de acuerdo con la presente invención tienen un valor de PFAT₅ de menos de o igual a 0.05%, preferiblemente menos de o igual a 0.04%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 0.02%, más preferiblemente menos de o igual a 0.01%.

En una realización, el 100% de gotitas de emulsión de las composiciones de la presente invención son menos de o igual a 5 mm en diámetro, y 98% de las gotitas, preferiblemente 99% de las gotitas, son menos de o igual a 1.5 mm en diámetro. La distribución del tamaño de partícula de las gotitas mayor de 1 mm en diámetro se determina mediante un contador Coulter (Coulter Multisizer III).

- 30 PCS

En una realización, las gotitas de menos de o iguales a 1 mm de diámetro, tienen un promedio de z máximo de 350 nm, y/o un valor de polidispersión de no más de 0.25. En una realización preferida, las gotitas de menos de o igual a 1 µm de diámetro, tienen un promedio de z máximo de 250 nm, y/o un valor de polidispersión de no más de 0.20. En una realización aún más preferida, las gotitas de menos de o igual a 1 µm de diámetro, un promedio de z máximo de 220 nm, y/o un valor de polidispersión de no más de 0.15.

Tamaño mediano de las gotitas

- 40 El tamaño de las gotitas de la emulsión es el parámetro clave que determina la cinética de la desestabilización de emulsiones, puesto que el tamaño de la gotita influye directamente en la rata de fenómenos tales como la coalescencia, batido, floculación, maduración de Ostwald y últimamente la separación de fases. El tamaño de las gotitas de emulsión, es por lo tanto indicativo de la estabilidad de la emulsión. Múltiples parámetros influyen en el tamaño de las gotitas de la emulsión, incluyendo por ejemplo el tipo de aceite, surfactante y el tipo de cosurfactante, la presencia de ingredientes activos, la cantidad de aceite, las relaciones de aceite a surfactante y aceite a cosurfactante.

- 45 En una realización, las partículas de las gotitas de la emulsión de composiciones de acuerdo con la presente invención tienen un diámetro medio basado en el volumen, o D[4,3], de ≤ 300 nm, preferiblemente ≤ 230 nm, más preferiblemente ≤ 200nm, incluso más preferiblemente ≤ 185 nm, y lo más preferiblemente ≤ 180 nm.

- 50 En una realización altamente preferida, las composiciones de acuerdo con la presente invención mantienen un diámetro medio basado en el volumen, o D[4,3], de ≤ 300nm, preferiblemente ≤ 230 nm, más preferiblemente ≤ 200nm, incluso más preferiblemente ≤ 185nm y lo más preferiblemente ≤ 180nm después de sometimiento a autoclave a 121°C durante 15 minutos, y/o después de almacenamiento a 60°C durante 3 semanas, preferiblemente 4 semanas.

Tamaño medio de las gotitas

En una realización, las partículas de las gotitas de la emulsión de composiciones de acuerdo con la presente invención tienen un diámetro medio basado en el volumen, o $d(0,5)$, de $\leq 300\text{nm}$, preferiblemente $\leq 250\text{nm}$, más preferiblemente $\leq 200\text{nm}$, incluso más preferiblemente $\leq 185\text{nm}$, y más preferiblemente $\leq 180\text{nm}$.

- 5 En una realización altamente preferida, las composiciones de acuerdo con la presente invención mantienen un diámetro medio basado en el volumen, o $d(0,5)$, de $\leq 300\text{nm}$, preferiblemente $\leq 250\text{nm}$, más preferiblemente $\leq 200\text{nm}$, incluso más preferiblemente $\leq 185\text{nm}$, y lo más preferiblemente $\leq 180\text{nm}$, después de sometimiento a autoclave a 121°C durante 15 minutos, y/o después de almacenamiento a 60°C durante 3 semanas, preferiblemente 4 semanas.

10 Barrido

El valor Mastersizer de "Barrido" es una medida de la anchura o la propagación de la curva de la distribución del tamaño de partícula, y se calcula por la fórmula $d(v,0.9)-d(v,0.1))/d(v,0.5)$ por la unidad Mastersizer. En una realización específica, las composiciones de la presente invención tienen un Barrido de ≤ 2400 tal como ≤ 2100 .

Potencial zeta

- 15 El potencial zeta se relaciona con la estabilidad de la emulsión. Las emulsiones con un alto potencial zeta se estabilizan eléctricamente mientras que aquellos con bajos potenciales zeta tienden a coagular o a flocular. El potencial zeta de las emulsiones está influenciado por ejemplo, por la selección y la cantidad de surfactante y cosurfactante, el pH de las emulsiones, así como la resistencia iónica de la solución acuosa.

- 20 En una realización, las composiciones de la presente invención tienen un potencial zeta dentro del rango de, -30 mV a -70 mV , preferiblemente -40 mV a -65 mV , preferiblemente -51 mV a -60 mV . Además, el potencial zeta de las composiciones de emulsión de la presente invención puede ser -30 mV , -35 mV , -40 mV , -45 mV , -50 mV , -55mV , -60 mV , -65 mV o -70 mV o superior.

Material Particulado

- 25 En ciertas realizaciones, las composiciones están libres de sólido cristalino a temperatura ambiente (por ejemplo, en una o más temperaturas seleccionadas de 4°C , de 2°C a 8°C o de 20°C a 25°C).

La preparación contiene 0-12 partículas por ml igual o mayor que $10\ \mu\text{m}$ y 0-2 partículas por ml igual o mayor que $25\ \mu\text{m}$.

Estabilidad de las emulsiones

Estabilidad física

- 30 Las composiciones de acuerdo con la presente invención son sorprendentemente esterilizables por calor. "Esterilizable por calor" como se usa aquí significa que las composiciones mantienen su estabilidad física, es decir, no se separan en fases o muestran signos de floculación y/o coalescencia de las gotitas después de una, preferiblemente dos, incluso preferiblemente más de tres rondas de sometimiento a autoclave a 121°C durante 15 minutos.

- 35 Las composiciones de acuerdo con la presente invención son sorprendentemente estables en almacenamiento. "Almacenamiento estable" como se usa aquí significa que las composiciones mantienen su estabilidad física, es decir, no se separan en fases o muestran signos de floculación y/o coalescencia de las gotitas después de tres, preferiblemente cuatro semanas de almacenamiento a 60°C .

- 40 Las composiciones de la presente invención típicamente no muestran signos de decoloración en la esterilización por sometimiento a autoclave a 121°C durante 15 minutos, y/o el almacenamiento a 60°C durante tres, preferiblemente 4 semanas.

- 45 En una realización altamente preferida, las composiciones de acuerdo con la presente invención tienen un valor de PFAT_5 de menos de 0.05% , preferiblemente menos de o igual a 0.03% , incluso más preferiblemente menos de o igual a 0.02% , más preferiblemente menos de o igual a 0.01% después de una, preferiblemente dos, incluso preferiblemente más de tres rondas de sometimiento a autoclave a 121°C durante 15 minutos, y/o después de tres, preferiblemente cuatro semanas de almacenamiento a 60°C .

En otra realización altamente preferida, las gotitas de la emulsión de las composiciones de acuerdo con la presente invención muestran un incremento en el diámetro medio basado en volumen, o $d(0,5)$ de no mayor que 2% , preferiblemente no mayor que 1.5% , incluso más preferiblemente no mayor que 1% después de una,

preferiblemente dos, incluso preferiblemente más de tres rondas de sometimiento a autoclave a 121°C durante 15 minutos, y/o después de tres, preferiblemente cuatro semanas de almacenamiento a 60°C.

- 5 En otra realización, las gotitas de la emulsión de las composiciones de acuerdo con la presente invención muestran un incremento en el diámetro mediano basado en volumen, o D[4,3], de no mayor que 2.5%, preferiblemente no mayor que 2%, incluso más preferiblemente no mayor que 1.5% después de una, preferiblemente dos, incluso preferiblemente más de tres rondas de sometimiento a autoclave a 121°C durante 15 minutos, y/o después de tres, preferiblemente cuatro semanas de almacenamiento a 60°C.

Estabilidad química

- 10 En una realización, el contenido de progestógeno de las composiciones de acuerdo con la presente invención no se reduce más del 10% en peso de progestógeno, preferiblemente no más del 5% en peso de progestógeno, incluso más preferiblemente no más del 2% en peso de progestógeno después de una, preferiblemente dos, incluso preferiblemente más de tres rondas de sometimiento a autoclave a 121°C durante 15 minutos, y/o después de tres, preferiblemente cuatro semanas de almacenamiento a 60°C.

- 15 En otra realización, la cantidad de productos de degradación/oxidación derivados de progestógeno en las composiciones de la presente invención no exceden del 1% en peso de progestógeno, preferiblemente 0.7% en peso de progestógeno para cualquier especie química individual, y la suma total de los productos de degradación/oxidación derivados de progestógenos no supera al 3% en peso de progestógeno, después de una, preferiblemente dos, incluso preferiblemente más de tres rondas de sometimiento a autoclave a 121°C durante 15 minutos, y/o después de tres, preferiblemente cuatro semanas de almacenamiento a 60°C.

- 20 En una realización particularmente preferida, en donde el progestógeno es progesterona, los niveles individuales de 6-cetoprogesterona, 6-hidroxiprogesterona y 20-hidroxiprogesterona (α - y β -), o δ -6-progesterona no superan el 1%, preferiblemente no se exceden del 0,7% en peso de la progesterona, y la suma total de los productos de degradación de la progesterona no excede el 3% en peso de progesterona, después de una, preferiblemente dos, incluso preferiblemente más de tres rondas de sometimiento a autoclave a 121°C durante 15 minutos, y/o después de tres, preferiblemente cuatro semanas de almacenamiento a 60°C.

Progestógeno y productos de degradación/oxidación de progestógeno pueden ser cuantificados por HPLC.

- 30 Los mismos componentes de la emulsión también están sujetos a la inestabilidad química. Por ejemplo los fosfolípidos se escinden en ácidos grasos no esterificados (NEFA) durante el almacenamiento. Esto es especialmente problemático durante el estrés por calor, tales como el sometimiento a autoclave y/o almacenamiento prolongado. Una intensificación de impactos negativos de NEFA sobre el pH de la emulsión y el potencial zeta. Por estas razones los niveles de NEFA deben limitarse en las composiciones de la presente invención.

Preferiblemente, los niveles de composiciones de los ácidos grasos no esterificados (NEFA) antes o después del sometimiento a autoclave y/o almacenamiento después de tres, o cuatro, semanas a 60°C es ≤ 12 mEq/L, preferiblemente menos de ≤ 8 mEq/l.

- 35 Esterilidad

- 40 En una realización preferida, las composiciones de acuerdo con la presente invención son estériles. Tal como se usa aquí, "estéril" se refiere a composiciones que pasan la prueba de esterilidad del Capítulo <71> de la USP. Las realizaciones preferidas son composiciones que cumplen los requerimientos de la "Prueba de endotoxina bacteriana" del Capítulo <85> de la USP, y preferiblemente que cumple los requerimientos de la "Prueba de pirógenos" del Capítulo <151> de la USP.

Proceso

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método de manufactura de una composición de emulsión de aceite en agua como se definió aquí anteriormente, comprendiendo dicho método las etapas de:

- a) combinar agua, fosfolípido y, opcionalmente, un agente osmótico para producir una composición acuosa;
- 45 b) combinar progestógeno y aceite para producir una composición oleosa; y
- c) combinar la composición acuosa y la composición oleosa seguida por homogeneización para formar una emulsión de aceite en agua homogénea.

- 50 De acuerdo con una realización particularmente preferida, la composición acuosa se homogeneiza para producir una suspensión homogénea, antes de que dicha composición acuosa se combine con la composición oleosa. En otra realización ventajosa, se añade el progestógeno al aceite que tiene una temperatura de al menos 40°C para facilitar

la dilución del progestógeno. Preferiblemente, la composición oleosa se filtra antes de que se combine con la composición acuosa.

Una realización particularmente preferida del método de manufactura comprende las etapas de:

- A) disolver un agente osmótico en un medio acuoso, y agitar;
- 5 B) adicionar surfactante, preferiblemente lecitina de huevo y agitar;
- C) adicionar opcionalmente un cosurfactante y un agente regulador del pH y mezclar;
- D) disolviendo progestógeno en aceite para formar una fase oleosa;
- E) filtrar la fase de aceite, seguido por la adición de la fase de aceite filtrado a la fase acuosa, y mezclar;
- F) homogeneización para formar una emulsión homogénea;
- 10 G) adición opcional de agua
- H) adición opcional de suficiente NaOH 1 N para ajustar el pH a un pH de 8.0-8.8;
- I) adición opcional de medio acuoso suficiente para alcanzar el volumen final. En una realización particularmente preferida, la homogeneización se realiza a mayor que o igual a 350 bar, preferiblemente mayor que o igual a 370 bar.
- 15 En realizaciones particularmente preferidas, los métodos de manufactura de las emulsiones de la presente invención involucran las etapas de disolver la lecitina de huevo en un medio acuoso (en lugar de aceite), añadiendo la fase de aceite a la fase acuosa (en lugar de viceversa), y homogeneización a mayor que o igual a 350 bar. Se cree que estas etapas dan como resultado emulsiones con propiedades ventajosas en términos de tamaño de partícula y estabilidad de la emulsión.
- 20 En otra realización preferida, la emulsión es empacada en contenedores sellados, y se esteriliza, preferiblemente por calentamiento a al menos 121°C (por ejemplo 121°C a 123°C) durante un mínimo de 15 minutos de tiempo de retención. El programa de autoclave es preferiblemente un ciclo rotativo.

Lo siguiente provee un ejemplo detallado de un método de manufactura. El experimentado en la técnica entenderá fácilmente que se pueden hacer diversas modificaciones y variaciones, y todavía caer dentro del alcance de la invención.

25

Preparación de la preemulsión

Un recipiente limpio (recipiente A) se llena hasta aproximadamente 15% del volumen completo con el medio acuoso. La temperatura del medio acuoso se ajusta a aproximadamente 55-60°C y el medio acuoso se desgasifica con nitrógeno hasta que su contenido de oxígeno residual es ≤ 0.1 mg/L. El medio acuoso se mantiene bajo una atmósfera de nitrógeno, con un contenido de oxígeno residual de ≤ 0.1 mg/L, a lo largo de la duración completa del proceso de manufactura de la emulsión. Un agente osmótico se añade al medio acuoso y se agita con un agitador magnético durante aproximadamente 3-5 minutos a aproximadamente 50 Hz. La lecitina se agrega a la mezcla acuosa. Se agregan opcionalmente un cosurfactante y un regulador de pH, y la mezcla se agita con un mezclador de alto corte (por ejemplo, Ultra Turrax) a aproximadamente 50 Hz hasta obtener una suspensión homogénea, sin surfactante visible en la superficie de la fase acuosa.

35

El aceite se agrega a un segundo recipiente (recipiente B) y la temperatura se ajusta a aproximadamente 60°C. El progestógeno se disuelve entonces en el aceite caliente, mediante agitación con un agitador magnético a aproximadamente 50 Hz durante aproximadamente 10 minutos +/- 5 minutos. La fase de aceite del recipiente B se filtra a través de un filtro de 0.2 μm y lentamente se transfiere a la fase acuosa en el recipiente A. La preemulsión se obtiene por agitación constante a aproximadamente 50 Hz durante aproximadamente 15 minutos con un mezclador de alto corte (por ejemplo, Ultra Turrax) hasta que se logre una preemulsión visualmente homogénea.

40

Preparación de la emulsión

La preemulsión se somete entonces a aproximadamente 4 rondas de homogeneización. Cada ronda de homogeneización comprende una primera etapa en donde la preemulsión se somete a aproximadamente 400 +/- 30 bares de presión a una temperatura de aproximadamente 50-80°C (después del intercambio de calor), y una segunda etapa en donde la preemulsión es sometida a aproximadamente 100 +/- 30 bares de presión a una temperatura de aproximadamente 55-80°C (después del intercambio de calor).

45

5 La emulsión se filtra a través de un filtro de 10 µm en un tanque limpio de almacenamiento, que contiene medio acuoso suficiente para dar un volumen de emulsión igual a aproximadamente 90% del volumen final. El medio acuoso se desgasifica con nitrógeno hasta que el oxígeno residual alcanza ≤ 0.1 mg/L, y se mantiene bajo una capa de nitrógeno. La emulsión se enfría a aproximadamente 25 – 30°C. Un regulador de pH se agrega opcionalmente para alcanzar un pH de 8.0 a 8.8. Medio acuoso adicional puede ser añadido para llevar la emulsión a la concentración final.

Llenado

10 La emulsión se transfiere a una máquina de llenado donde se transfiere al empaque y sellado, tal como en botellas de vidrio. El dispositivo de llenado se purga con y se almacena bajo nitrógeno. Una corriente de nitrógeno se sopla en el empaque antes del llenado, y durante el proceso de llenado, de tal manera que el contenido de oxígeno en el empaque permanece ≤ 0.1 mg/l. En una realización preferida se agrega aproximadamente 255 +/- 1.5 ml de emulsión a cada unidad de empaque. Los empaques llenos se someten entonces a evacuación. En una realización preferida, los empaques se someten a 4 rondas de evacuación de aire, cada ronda consiste de 0.5 segundos de evacuación de aire, seguido de 0.5 segundos de gasificación de nitrógeno, y se logra un valor de vacío final de 0.60 bar (0.40 bar absolutos). Los empaques son tapados, preferiblemente con un tapón de goma (por ejemplo tapones de halobutilo Stelmi RG6720).

20 La emulsión empacada se esteriliza por sometimiento a autoclave dentro de un máximo de aproximadamente 16 horas de tiempo de retención (es decir, dentro de aproximadamente 16 horas después del llenado). El proceso de sometimiento a autoclave involucra calentar a aproximadamente 121°C (aproximadamente 121°C a aproximadamente 123°C) durante un mínimo de aproximadamente 15 minutos de tiempo de retención. El programa de autoclave es preferiblemente un ciclo rotativo. El proceso de sometimiento a autoclave puede llevarse a cabo de una a tres veces. Después de la esterilización, las botellas se verifican visualmente para detectar signos de gotitas de grasa libres. La emulsión se almacena a aproximadamente 15°C a aproximadamente 25°C.

Método de tratamiento

25 Las emulsiones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía parenteral, preferiblemente por vía intravenosa o intraarterial, a los sujetos para uso terapéutico o profiláctico. En una realización preferida, el sujeto es un mamífero, más preferiblemente un humano.

30 Las formulaciones tienen propiedades neuroprotectoras y/o neuroregenerativas. Las formulaciones son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos o condiciones del sistema nervioso. Trastornos y condiciones de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, trastornos o condiciones del sistema nervioso central (CNS), lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, lesión moderada en la cabeza, incluyendo la conmoción cerebral caracterizado por una pérdida temporal de la función cerebral, lesión cerebral pediátrico, trastornos degenerativos del sistema nervioso central, tales como la enfermedad de Parkinson, la demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, condiciones desmielinizantes tales como la esclerosis múltiple y crónica, neuropatología diabética periférica.

35 Otros trastornos y condiciones de ejemplo incluyen condiciones neurológicas isquémicas, como lesiones isquémicas del CNS, apoplejía, incluyendo apoplejía isquémica, apoplejía hemorrágica y ataques isquémicos transientes, y deterioros neurocognitivos atribuidos a *bypass* cardiopulmonar durante la cirugía cardíaca, por ejemplo, el síndrome postperfusión. Ejemplos adicionales incluyen afasia, trastornos del sueño y los trastornos de ansiedad, tal como el trastorno de estrés postraumático.

40 Las formulaciones también son útiles para proveer alivio de los síntomas asociados con los trastornos listados anteriormente, tales como la restauración de la función cognitiva, la restauración de los patrones de sueño, la normalización de los trastornos del estado de ánimo, etc. Las formulaciones de la presente invención también son útiles para tratar trastornos de estrés postraumático.

45 En una realización, la presente invención se relaciona con métodos para tratar un sujeto mamífero con una lesión traumática del CNS, más particularmente, una lesión cerebral traumática (TBI). Los métodos comprenden tratamiento de una TBI en un sujeto mamífero administrando al sujeto en necesidad del mismo, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, de tal manera que se administra una concentración terapéuticamente efectiva de progestógeno. En una realización preferida, el sujeto mamífero es un humano. El método de la presente invención comprende administrar parenteralmente las composiciones farmacéuticas que comprende progestógeno de la presente invención a un sujeto que tiene una lesión traumática del sistema nervioso central, más particularmente, una TBI. De acuerdo con el método de la presente invención, la composición farmacéutica se utiliza para promover una respuesta terapéutica positiva con respecto a la lesión traumática del CNS.

55 La TBI es el daño físico al tejido cerebral que temporal o permanentemente altera la función cerebral. El diagnóstico se sospecha clínicamente y puede ser confirmado por las imágenes (principalmente CT). Las manifestaciones clínicas varían marcadamente en gravedad y consecuencias. Las lesiones se clasifican comúnmente como abiertas

o cerradas. Las heridas abiertas involucran penetración en el cuero cabelludo y el cráneo. Las lesiones cerradas ocurren típicamente cuando la cabeza es golpeada, golpea contra un objeto, o es sacudida violentamente, provocando la aceleración y desaceleración rápidas del cerebro. De acuerdo con lo anterior, las composiciones de la invención pueden ser utilizadas para tratar una TBI, incluyendo, traumas romos (es decir lesiones cerradas), así como, traumas penetrantes. Por "tratamiento" se entiende cualquier mejora en el sujeto que tiene la lesión traumática del CNS incluyendo tanto la mejora de la recuperación morfológica (es decir, el potenciamiento de la viabilidad del tejido) y/o recuperación conductual. La mejora se puede caracterizar como un incremento, bien sea en la rata y/o la extensión de la recuperación anatómica y conductual después de la lesión traumática del CNS. De acuerdo con lo anterior, una "respuesta terapéutica positiva" incluye tanto una respuesta completa y una respuesta parcial. Diversos métodos para determinar si se ha producido una respuesta terapéutica completa o parcial, se discuten en detalle en las solicitudes de patentes WO2006/102644, WO2006102596, y WO2008/039898.

Por "cantidad terapéuticamente efectiva" se entiende una concentración de progestógeno que es suficiente para producir un efecto terapéutico. Así, la concentración de un progestógeno en una unidad de dosis administrada de acuerdo con la presente invención es efectiva en el tratamiento o prevención del daño neuronal que sigue a una lesión traumática en el CNS y por lo tanto, provoca un efecto neuroprotector. La neurodegeneración es la pérdida progresiva de neuronas en el sistema nervioso central. Tal como se utiliza aquí, "neuroprotección" es la detención y/o el reverso de la progresión de la neurodegeneración después de una lesión traumática del CNS. La cantidad terapéuticamente efectiva dependerá de muchos factores, incluyendo, por ejemplo, la actividad específica del progestógeno, la severidad y el patrón de la lesión traumática, el daño neuronal resultante, la receptividad del paciente, el peso del paciente, junto con otra variabilidad intrapersona, el modo y/o método de administración, y la formulación de progestógeno utilizada

Las composiciones de emulsión que comprenden progestógeno de la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier método aceptable conocido en la técnica, incluyendo la inyección intravenosa (IV), inyección intramuscular (IM), o inyección subcutánea (SC). En realizaciones específicas de la invención, la composición farmacéutica que comprende progestógeno se administra mediante inyección IV. Cuando es administrada por vía intravenosa, la composición farmacéutica que comprende el progestógeno puede ser administrada por infusión durante un período de 1 a 144 horas. En algunas realizaciones, la infusión del progestógeno ocurre durante un período de 24 a 72 horas, durante un período de 48 a 96 horas, o durante un período de 24 a 144 horas. En una realización preferida, la infusión del progestógeno ocurre durante un período de 96 a 120 horas.

En una realización de la presente invención, la composición es administrada vía parenteral, preferiblemente administración intravenosa, en una dosis total de 0.1 ng a 100 g por kg de peso corporal, 10 ng a 50 g por kg de peso corporal, de 100 ng a 1 g por kg de peso corporal, de 1 µg a 100 mg por kg de peso corporal, de 1 mg a 90 mg por kg de peso corporal, de 2 mg a 80 mg por kg de peso corporal; y de 3 mg a 70 mg por kg de peso corporal. Alternativamente, la cantidad de progestógeno administrado para conseguir una dosis terapéutica efectiva es 0.1 ng, 1 ng, 10 ng, 100 ng, 1 µg, 10 µg, 100 µg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 15mg, 20 mg, 25mg, 30 mg, 35mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55mg, 60 mg, 65mg, 70 mg, 75mg, 80 mg, 85mg, 90 mg, 95mg, 100 mg, 500 mg por kg de peso corporal o mayor. En una realización preferida el progestógeno se administra por vía intravenosa, en una dosis total de entre 50 mg y 90 mg por kg de peso corporal.

El progestógeno puede ser administrado una vez o varias veces al día. La duración del tratamiento puede ser una vez por día durante un período de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o más. La dosis diaria puede ser administrada bien sea por una dosis única en la forma de una unidad de dosificación individual o de varias unidades de dosificación más pequeñas o por administración múltiple de dosificaciones subdivididas a ciertos intervalos. Las unidades de dosificación subsecuentes pueden ser administradas en cualquier momento después de la administración inicial de tal manera que se logra un efecto terapéutico. Por ejemplo, unidades de dosificación adicionales pueden ser administradas para proteger al sujeto de la onda secundaria de edema que puede ocurrir durante los varios primeros días después de la lesión. En una realización preferida, la primera unidad de dosificación es administrada a más tardar de 8 horas después de la lesión.

En realizaciones específicas de la invención, el progestógeno es administrado en un régimen de dosificación constante. Por "régimen de dosificación constante" se entiende que el progestógeno es administrado en una a dosis de infusión cada hora total constante de progestógeno durante el transcurso del tratamiento. En otras realizaciones de la invención, la terapia es administrada en una "régimen de dosificación de dos niveles". "Por" régimen de dosificación de dos niveles" se quiere decir que la composición es administrada durante dos períodos de tiempo de dosificación. En una realización, la dosis total cada hora de progesterona administrada durante el primer periodo de tiempo del régimen de dosificación de dos niveles es una dosis de infusión total más alta de progestógeno por hora que la dada durante el segundo periodo de tiempo del régimen de dosificación de dos niveles. En una realización específica, una dosis continua de 0.71mg/kg/hr es administrado por vía intravenosa durante el primer periodo de tiempo del régimen de dosificación de progestógeno de dos niveles, y una dosis de 0.5 mg/kg/hr se da durante el segundo periodo de tiempo del régimen de dosificación de progestógeno de dos niveles. En una realización altamente específica el primer periodo de tiempo del régimen de dosificación de dos niveles tiene una duración de 1 hora, y el segundo período de tiempo tiene una duración total de 120 horas.

5 El presente método de tratamiento logra típicamente un nivel final en suero de progestógeno en el sujeto de 100 ng/ml a 1000 ng/ml, 1100 ng/ml a 1450 ng/ml, 100 ng/ml a 250 ng/ml, 200 ng/ml a 350 ng/ml, 300 ng/ml a 450 ng/ml, 350 ng/ml a 450 ng/ml, 400 ng/ml a 550 ng/ml, 500 ng/ml a 650 ng/ml, 600 ng/ml a 750 ng/ml, 700 ng/ml a 850 ng/ml, 800 ng/ml a 950 ng/ml, 900 ng/ml a 1050 ng/ml, 1000 ng/ml a 1150 ng/ml, 1100 ng/ml a 1250 ng/ml, 1200 ng/ml a 1350 ng/ml, 1300 ng/ml a 1500 ng/ml. En realizaciones específicas, el nivel en suero de progestógeno comprende 100 ng/ml, 250 ng/ml, 300 ng/ml, 350 ng/ml, 360 ng/ml, 370 ng/ml, 380 ng/ml, 390 ng/ml, 400 ng/ml, 410 ng/ml, 420 ng/ml, 430 ng/ml, 440 ng/ml, 450 ng/ml, 500 ng/ml, 750 ng/ml, 900 ng/ml, 1200 ng/ml, 1400 ng/ml, o 1600 ng/ml. El progestógeno de concentración en suero puede determinarse mediante el cálculo del área bajo la curva (AUC) durante el tiempo después de la administración IV de la composición de referencia a un sujeto, como se describe en WO2006102596.

15 En realizaciones adicionales de la presente invención, al menos un agente neuroprotector adicional se puede combinar con el progestógeno (bien sea como parte de la misma composición o en una composición separada) para potenciar la neuroprotección después de una lesión traumática del CNS. Tales agentes incluyen, por ejemplo, la Vitamina D, y/o compuestos que reducen la excitotoxicidad del glutamato y potencian la regeneración neuronal. Tales agentes pueden ser seleccionados de, pero no limitados a, el grupo que comprende factores de crecimiento. Por "factor de crecimiento" se entiende una molécula de señalización extracelular que estimula una célula para crecer o proliferar. Cuando la progesterona se administra conjuntamente con otros agentes farmacéuticamente activos, (es decir, otros agentes neuroprotectores) menores concentraciones de progesterona pueden ser terapéuticamente eficaces.

20 Habiendo descrito ahora en general esta invención, la misma se entenderá mejor por referencia con ciertos ejemplos específicos los cuales se incluyen aquí para fines de ilustración solamente, y sin pretender ser limitantes de la invención, a menos que se especifique.

EJEMPLOS

Ejemplo 1- Realización preferida

25 La formulación del Ejemplo 1 es una composición de emulsión de aceite al 6%, que comprende progesterona al 0.2% y lecitina de huevo al 1.2%. El fosfolípido está presente en una cantidad de 17% del aceite (peso/peso), y la relación de aceite a la progesterona es 1:30 (peso/peso).

Tabla I

Material	Cantidad
Agua para inyección	And 400 L
Lecitina de huevo PL90	4.77 kg
Glicerol	9.98 kg
Ácido oleico	0.12 kg
NaOH 1M	470 ml
Aceite de frijol de soja	23.97 kg
Progesterona	0.81 kg

30 La emulsión de la Tabla I se manufacturó como sigue. Se mantuvieron bajo gas nitrógeno los componentes, mezclas y la emulsión terminada, y a una temperatura de 55-60°C, a menos que se indique lo contrario.

35 Se agregaron 180 L de agua para inyección (w.f.i.) a un primer recipiente, se calentó a 58°C, mientras que se mezcló a 50 Hz y se desgasificó con nitrógeno hasta que se obtuvo una concentración de oxígeno residual de ≤ 0.1 mg/L. Se agregaron 9.98kg de glicerol (Glicerol anhidro, Axelis, Austria) al agua y se mezclaron durante 5 minutos a 50Hz. Se agregaron 23.97 kg de aceite de soja (Fresenius Kabi, Suecia) a un segundo recipiente, se agitaron a 50 Hz y se calentaron a 58°C. Se agregaron 0.81 kg de progesterona (progesterona micronizada por Proquina, México) al aceite de soja calentado bajo agitación constante. Se agregaron 4.77 kg de lecitina de huevo (PL90, Fresenius Kabi, Suecia) a la mezcla de glicerol en agua caliente, seguido por 0.12 kg de ácido oleico (Merck KGaA) y NaOH 1 M 470 ml de (Merck KGaA). El contenido del primer recipiente se agitó con Ultra Torrax (UT) a 50 Hz hasta que se obtuvo una suspensión homogénea (aproximadamente 15 minutos). Cuando la fase de aceite en el segundo recipiente había alcanzado una temperatura de 56°C y la progesterona se disolvió completamente, la mezcla se agitó durante

5 otros 15 minutos. La fase de aceite se filtró a través de un filtro de 0.2 μm , y se transfirió lentamente al primer recipiente (durante un periodo de aproximadamente 18 minutos). Dos volúmenes de 5 L de agua para inyección calentados a 58°C se utilizaron para enjuagar el segundo recipiente, antes de su adición al primer recipiente. Se agregó un adicional de 110 mL de NaOH 1 M para llevar el pH a pH 8.0. La preemulsión se agitó con UT a 50 Hz durante 15 minutos y se logró una preemulsión visualmente homogénea.

10 La preemulsión se sometió entonces a 4 rondas de homogeneización, durando cada ronda aproximadamente de 70 minutos, y cada ronda que consiste de 2 etapas de homogeneización. La primera ronda consistió en una primera etapa a 418 bar, y una segunda etapa a 108 bar. La segunda consistió de una primera etapa a 407 bar, y una segunda etapa a 103 bar. La tercera ronda consistió de una primera etapa a 411 bar, y una segunda etapa a 102 bar. La ronda final consistió de una primera etapa a 410 bar, y una segunda etapa a 101 bar. La temperatura de la preemulsión estaba entre 50°C y 67° C todo el rango incluido.

15 Se agregaron 150 L de w.f.i a un tanque de almacenamiento, calentado a 27.9°C y desgasificado con gas Nitrógeno para alcanzar una concentración de oxígeno residual de ≤ 0.1 mg/L. La emulsión se filtró a través de un filtro de 10 μm en el w.f.i que contiene el tanque de almacenamiento. La emulsión se enfrió a 27°C, se tomó una muestra, y se agregó agua suficiente (23 L) para llevar la emulsión a la concentración final. La emulsión final se desgasificó a un contenido de oxígeno residual de ≤ 0.1 mg/L, y se almacenó bajo gas nitrógeno a 27° C durante 11 horas antes del llenado de la emulsión en botellas. La emulsión fue vertida en botellas de vidrio, y se selló, dando dosis unitarias empacadas de aproximadamente 250 ml. La cantidad de oxígeno en la emulsión se mantuvo a un nivel de ≤ 0.1 mg/L a lo largo del proceso de llenado, gasificando las botellas con nitrógeno antes del llenado, y gasificando la emulsión y las botellas durante el llenado.

20

EJEMPLO 1	NO ESTERIL	ESTERILIZADA	3 SEMANAS, 60°C	4 SEMANAS, 60°C
PCS Promedio de Z	215	214 ⁴⁵	217	220
PCS Poli	0.11	0.09	0.10	0.12
MASTERSIZER D[4,3] [μ M]	0.174	0.175	0.176	0.173
Barrido MASTERSIZER	1.650	1.658	1.656	1.651
Uniformidad MASTERSIZER	0.521	0.524	0.522	0.524
MASTERSIZER d(0,5) [μ M]	0.147	0.148	0.149	0.146
Contador COULTER % \leq 1,5 [μ M]	99.5	99.3	100	99
Contador COULTER % \leq 5 [μ M]	100	100	100	100
ACCUSIZER [%](USP 729)	0.01	0.01	0.00	0.00
Apariencia	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO
Valor de pH	8.5	7.9	6.6	7.0
Valor del peróxido [mEqu/L]	0.01	0.04	0	0.2
NEFA [mEqu/L]	1	2	8	6
LPC [%]	1.9	2.8	16	13

Las botellas fueron esterilizadas por sometimiento a autoclave en un ciclo rotatorio a 121°C durante un tiempo de retención de 15 minutos (cesta con muestras que giran a 4 rpm).

5 En la siguiente tabla se presentan los datos de las características físicas y químicas de la emulsión del Ejemplo 1 antes de la esterilización, después de la esterilización por sometimiento a autoclave a 121°C durante 15 minutos, y después del almacenamiento de la emulsión sometida a autoclave a 60°C durante 3 semanas, y durante 4 semanas.

10 Las emulsiones del Ejemplo 1 tienen una representativa distribución del tamaño de partícula de composiciones estables y seguras para administrar. Los valores Accusizer muestran que el valor de PFAT₅ está bien dentro del límite de < 0.05%. Los datos del Mastersizer muestran que las emulsiones tienen bajos valores del tamaño de partícula media (d(0.5)) y mediana (D[4,3]), los cuales son representativos de emulsiones estables.

Adicionalmente, los valores de tamaño de partículas no muestran incrementos significativos después de la esterilización por calor o almacenamiento a 60°C durante 3 o 4 semanas. Las composiciones de la emulsión del Ejemplo 1 también exhiben NEFA, LPC y los valores de pH dentro de las especificaciones después de la esterilización y el almacenamiento.

15 **Ejemplo comparativo 2** – Emulsiones de aceite en agua que contienen progesterona

20 La formulación de la Tabla II es una composición de emulsión de aceite al 20%, en donde el fosfolípido está presente en una cantidad de 6% del aceite (peso/peso), y la progesterona está presente en una cantidad de 3% del aceite (peso/peso). La formulación de emulsión al 20% de la Tabla II se diluyó adicionalmente bien sea con solución salina o agua para producir emulsiones de aceite al 5%, que comprenden fosfolípidos al 0.26% y progesterona al 0.15%. Las emulsiones al 5% producidas con solución salina son no homogéneas (es decir, para separar en fases), y emulsiones al 5% producidas con agua tienen una osmolalidad muy baja. Por lo tanto las formulaciones del ejemplo 2, caen fuera del alcance de las reivindicaciones de la presente invención.

Tabla II

Material	Por 2000 ml
Agua para inyección	2000 ml Ad
Lecitina de huevo	24 g
Glicerol	50 g
Oleato de sodio	0.6 g
Aceite de soja	400 g
Progesterona	12 g

5 A. La formulación de la emulsión de aceite al 20% de la Tabla II (Ejemplo 2A) fue manufacturado por el método siguiente. 400 g de aceite de soja se calentaron en un recipiente a aproximadamente 70°C. 12 g de progesterona se agregaron al aceite de soja y la mezcla se agitó utilizando un agitador magnético. 400 ml de agua se colocaron en un recipiente separado y se calentaron a aproximadamente 70°C. 50 g de glicerol se agregaron a la fase de agua y se disolvieron mediante mezclado de alto corte. 24 g de lecitina de huevo se agregaron a la solución de glicerol bajo mezclado de alto corte. La fase de aceite se agregó lentamente a la fase acuosa bajo mezclado constante de alto corte. Se agregaron 0.6 g de oleato de sodio y la solución se mezcló adicionalmente. La preemulsión resultante se sometió a 4 rondas de homogeneización a 400 bar (Homogeneizador Minilab). La emulsión se dejó enfriar a 25°C, el volumen final se ajustó al 100% (2 L), y la emulsión se agitó. La emulsión se filtró a través de un filtro de 5 µm, y se vertió en botellas de vidrio de 50 ml. Las botellas fueron esterilizadas por sometimiento a autoclave a 121°C durante un tiempo de retención de 15 minutos.

15 B. La emulsión de aceite al 5% del Ejemplo 2B se hizo por dilución de 500 ml de la emulsión no sometida a autoclave del Ejemplo 2A con 1500 mL de NaCl al 0,9%. Tras la dilución con el NaCl al 0.9%, las emulsiones se separaron en fases.

20 C. La emulsión del Ejemplo 2C se hizo por dilución de 500 ml de la emulsión no sometida a autoclave del Ejemplo 2A con 1500 mL de agua para inyección. La emulsión se filtró a través de un filtro de 5 µm. La emulsión se vertió en botellas de vidrio de 50 ml. Las botellas fueron esterilizadas por sometimiento a autoclave a 121°C durante un tiempo de retención de 15 minutos, y se almacenaron durante 3 semanas a 60°C.

EJEMPLO 2	A NO ESTERIL	A ESTERILIZADO	B NO ESTERIL	C NO ESTERIL	C ESTERILIZADO	C 3 SEMANAS, 60°C
Apariencia	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	SEPARADA EN FASES	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO
Control visual	No hay partículas	No hay partículas		No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas
PCS Promedio de Z [nm]	285.0	287.8		286.7	286.2	286.0
PCS Poli	0.10	0.12		0.10	0.09	0.11
Mastersizer D[4,3] [µm]	0.348	0.355		0.346	0.352	0.348
Mastersizer SPAN	1.462	1.395		1.474	1.426	1.470
Uniformidad Mastersizer	0.459	0.438		0.463	0.448	0.462
Mastersizer d(0,5) [µM]	0.309	0.317		0.307	0.313	0.308
Accusizer [%] (USP 729)	0.21	0.85		0.27	0.24	0.18
Valor de pH	8.2	7.7		7.8	7.4	6.1
Osmolalidad mOsm	307	307	292	68	68	68

5 La dilución de emulsiones de aceite al 20% del Ejemplo 2A con NaCl al 0.9% causó que las emulsiones resultantes (2B) se separaran en fases. La dilución de las emulsiones de aceite al 20% del Ejemplo 2A con agua para dar emulsiones de aceite al 5% (2C) dieron emulsiones homogéneas blancas, con una osmolalidad muy baja. El análisis de las propiedades fisicoquímicas de las emulsiones 2C reveló que tienen un valor de PFAT₅ que excede con creces el valor máximo establecido por la USP, capítulo <729>. Adicionalmente, los valores del tamaño de partícula mediana y del tamaño de partícula media son mayores que los valores equivalentes observados para las emulsiones de acuerdo con la presente invención, y se incrementan tras el sometimiento a autoclave, lo que indica una pobre estabilidad física.

Ejemplo Comparativo 3 - Emulsiones de aceite en agua que contienen progesterona y estradiol

10 La formulación de la Tabla III es una composición de emulsión de aceite al 20%, en donde el fosfolípido está presente en una cantidad de 6% del aceite (peso/ peso), y la progesterona está presente en una cantidad de 3% del aceite (peso/peso). La formulación contiene adicionalmente Hemihidrato de estradiol al 0.066%. La formulación de la emulsión al 20% de la Tabla III se diluyó adicionalmente con bien sea solución salina o agua para producir emulsiones de aceite al 5%, que comprende fosfolípidos al 0.26% y progesterona al 0.15%. Las formulaciones del ejemplo 3, caen fuera del alcance de las reivindicaciones de la presente invención.

Tabla III

Material	Por 2000 ml
Agua para inyección	2000 ml Ad
Lecitina de huevo	24 g
Glicerol	50 g
Oleato de sodio	0.6 g
Aceite de soja	400 g
Progesterona	12 g
Hemihidrato de estradiol	1.32 g

20 A. La emulsión del ejemplo 3A fue manufacturado por el método siguiente. 400 g de aceite de soja se calentaron en un recipiente a 70°C. 12 g de progesterona y 1.32 g de hemihidrato de estradiol se agregaron al aceite de soja. Las mezclas se agitaron utilizando un agitador magnético. Se colocaron 400 ml de agua en un recipiente separado y se calentaron a 70°C. 50 g de glicerol se agregaron a la fase acuosa y se disolvieron bajo mezclado de alto corte. 24 g de lecitina de huevo se agregaron a la solución de glicerol bajo mezclado de alto corte.

25 La fase de aceite se agregó lentamente a la fase acuosa bajo mezclado constante de alto corte. Se agregaron 0.6 g de oleato de sodio y la solución se mezcló adicionalmente. La preemulsión resultante se sometió a 4 rondas de homogeneización a 400 bar (homogeneizador Minilab). La emulsión se dejó enfriar a 25°C, el volumen final se ajustó al 100% (2 L), y la emulsión se agitó. La emulsión se filtró a través de un filtro de 5 µm. La emulsión se vertió en botellas de vidrio de 50 ml. Las botellas fueron esterilizadas por sometimiento a autoclave a 121°C durante un tiempo de retención de 15 minutos.

30 B. La emulsión del ejemplo 3B fue manufacturada por dilución de 500 mL de la emulsión no sometida a autoclave del Ejemplo 2A con 1500 ml de NaCl al 0.9% y agitación. Tras la dilución con el NaCl al 0.9%, las emulsiones se separaron en fases.

35 C. La emulsión del Ejemplo 3C fue manufacturado por dilución de 500 mL de la emulsión no sometida a autoclave del Ejemplo 3A con 1.500 mL de agua para inyección y se agita. La emulsión se filtró a través de un filtro de 5 µm. La emulsión se vertió en botellas de vidrio de 50 ml. Algunas botellas fueron esterilizadas por sometimiento a autoclave a 121°C durante un tiempo de retención de 15 minutos, y subsecuentemente se almacenaron durante 3 o 4 semanas a 60°C.

EJEMPLO 3	A NO ESTERIL	A ESTERILIZADO	B NO ESTERIL	C NO ESTERIL	C ESTERILIZADO	C 3 SEMANAS, 60°C
Apariencia	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	SEPARADA EN FASES	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO
Control visual	No hay partículas	No hay partículas		No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas
PCS Promedio de Z [nm]	281.4	287.2		287.3	286.2	288.4
PCS Poli	0.12	0.10		0.10	0.11	0.13
Mastersizer D[4,3] [µm]	0.403	0.410		0.419	0.404	0.401
Barrido Mastersizer	1.757	1.704		1.680	1.721	1.702
Uniformidad Mastersizer	0.652	0.634		0.626	0.631	0.609
Mastersizer d(0,5) [µM]	0.310	0.316		0.324	0.314	0.316
Accusizer [%] (USP 729)	0.80	0.71		0.18	0.16	0.51
Valor de pH	8.3	7.8		8.2	7.4	6.4
Osmolalidad mOsm	394	394	312	75	75	

5 Las composiciones de emulsión al 20% tienen un valor de PFAT₅ que excede los límites establecidos por la USP capítulo <729>. Adicionalmente, las composiciones al 20% tienen valores D[4,3] y d(0.5) mayores que las composiciones de la presente invención y estos valores se incrementan tras sometimiento a autoclave que indica inestabilidad física.

10 La dilución de emulsiones de aceite al 20% del Ejemplo 3A con NaCl al 0,9%, causó que las emulsiones resultantes (3B) se separaran en fases. La dilución de las emulsiones de aceite al 20% del Ejemplo 3A con agua para dar emulsiones de aceite al 5% (3C) dieron emulsiones homogéneas blancas, con una osmolalidad muy baja. El análisis de las propiedades fisicoquímicas de las emulsiones 3C revelaron que tienen un valor de PFAT₅ que supera con creces el valor máximo establecido por la USP capítulo <729>. Adicionalmente, los valores del tamaño de partícula mediana y del tamaño de partícula media son mayores que los valores equivalentes observados para las emulsiones de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 4 - Efecto del fosfolípido

15 El siguiente ejemplo demuestra el efecto de variar el contenido de fosfolípido de composiciones de emulsión en las propiedades de las emulsiones. Las emulsiones de aceite al 6% de la Tabla IV se prepararon mediante el método delineado a continuación. Las emulsiones contenían progesterona al 0.2%, y, o bien lecitina al 1.8%, 1.5%, 0.9%, o 0.6%.

Tabla IV

EJEMPLO 4	A	B	C	D
Agua para inyección	Ad 10L	Ad 10L	Ad 10L	Ad 10L
Lecitina de huevo	180 g	150 g	90 g	60 g
Glicerol	250 g	250 g	250 g	250 g
Oleato de sodio	3 g	3 g	3 g	3 g
Aceite de soja	600 g	600 g	600 g	600 g
Progesterona	20 g	20 g	20 g	20 g
NaOH (1M)	9 ml	9 ml	9 ml	9 ml
NaOH (1M) Ad pH 8.0 - 8.8	3 ml			

ES 2 514 690 T3

Las emulsiones de los ejemplos 4 A-D se prepararon mediante el siguiente método. 600 g de aceite de soja (Fresenius Kabi, Suecia) se agregaron a un recipiente y se calentaron a 58°C. El aceite se mantuvo bajo una atmósfera de gas nitrógeno, mientras que se agregaron 20 g de progesterona (progesterona micronizada por Proquina, México) al aceite de soja y se disolvieron mezclando con un agitador magnético. El WFI se colocó en un
5 segundo recipiente y se calentó a 58°C. 250 g de glicerol (glicerol anhidro, Axelis, Austria) se agregaron a la fase acuosa y se disolvieron mediante mezclado de alto corte. La cantidad indicada de lecitina de huevo (PL90 por Fresenius Kabi, Suecia) y 3g de oleato de sodio (Merck KGaA) se agregaron a la fase de agua. La fase oleosa se agregó lentamente a la fase en agua bajo constante mezclado de alto corte. Se agregó NaOH 9 ml a la mezcla y se agitó mediante mezclado de alto corte. La preemulsión se sometió a cuatro rondas de homogeneización,
10 comprendiendo cada ronda 2 etapas. La primera etapa que consiste de 400 +/- 30 bar y la segunda etapa que consiste de 100 +/- 30 bar. La emulsión se enfrió a 20° C, se agregó suficiente agua para inyección para llevar el volumen final de la emulsión a 100%, y la emulsión se agitó mediante mezclado de alto corte. Cuando fue necesario, se agregó NaOH (1M) suficiente para ajustar el pH de la emulsión (por ejemplo, la emulsión A: NaOH 3 ml). La emulsión se filtró a través de un filtro de 10 µm, y se vertió en botellas de vidrio de 50 ml. Las botellas fueron esterilizadas en un ciclo rotatorio durante 15 minutos a 121°C. La esterilización se repitió dos veces. Las botellas se
15 almacenaron subsecuentemente durante 3 o 4 semanas a 60°C.

ES 2 514 690 T3

EJEMPLO 4A	NO ESTERIL	ESTERILIZADO 1X	ESTERILIZADO 2X	ESTERILIZADO 3X	3 SEMANAS, 60°C	4 SEMANAS, 60°C
Apariencia	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO
Control visual	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas
Mastersizer D[4,3] [µM]	0.206	0.206	0.204	0.206	0.202	0.202
Barrido Mastersizer	1.895	1.894	1.989	1.896	1.894	1.884
Uniformidad Mastersizer	0.585	0.585	0.587	0.586	0.586	0.583
Mastersizer d(0,5) [µM]	0.169	0.168	0.167	0.168	0.165	0.165
Accusizer [%] (USP 729)	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02	0.03
Valor de pH	8.0	7.7	7.5	7.4	6.6	6.9

EJEMPLO 4B	NO ESTERIL	ESTERILIZADO 1X	ESTERILIZADO 2X	ESTERILIZADO 3X	3 SEMANAS, 60°C	4 SEMANAS, 60°C
Apariencia	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO
Control visual	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas
Mastersizer D[4,3] [µm]	0.214	0.215	0.213	0.214	0.12	0.217
Barrido Mastersizer	1.908	1.909	1.917	1.913	1.914	1.899
Uniformidad Mastersizer	0.587	0.587	0.590	0.589	0.590	0.583
Mastersizer d(0,5) [µM]	0.176	0.176	0.174	0.175	0.174	0.179
Accusizer [%] (USP 729)	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.02
Valor de pH	8.3	7.9	7.6	7.4	6.4	6.5

ES 2 514 690 T3

EJEMPLO 4C	NO ESTERIL	ESTERILIZADO 1X	ESTERILIZADO 2X	ESTERILIZADO 3X	3 SEMANAS, 60°C	4 SEMANAS, 60°C
Apariencia	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO
Control visual	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas
Mastersizer D[4,3] [µm]	0.228	0.229	0.228	0.229	0.232	0.227
Barrido Mastersizer	2.065	2.059	2.069	2.066	2.041	2.069
Uniformidad Mastersizer	0.633	0.632	0.635	0.635	0.628	0.637
Mastersizer d(0,5) [µM]	0.181	0.182	0.180	0.182	0.185	0.80
Accusizer [%] (USP 729)	0.01	0.01	0.03	0.01	0.02	0.02
Valor de pH	8.2	8.0	7.8	7.6	7.2	6.8

EJEMPLO 4D	NO ESTERIL	ESTERILIZADO 1X	ESTERILIZADO 2X	ESTERILIZADO 3X	3 SEMANAS, 60°C	4 SEMANAS, 60°C
Apariencia	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO
Control visual	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas
Mastersizer D[4,3] [µm]	0.241	0.240	0.243	0.239	0.247	0.247
Barrido Mastersizer	2.135	2.121	2.111	2.145	2.090	2.080
Uniformidad Mastersizer	0.658	0.654	0.652	0.660	0.646	0.644
Mastersizer d(0,5) [µM]	0.189	0.189	0.192	0.187	0.196	0.196
Accusizer [%] (USP 729)	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01
Valor de pH	8.1	8.1	7.8	7.7	7.7	7.4

- 5 Las composiciones A-D formaron emulsiones homogéneas de color blanco con parámetros del tamaño de partícula representativos de seguros para administrar, calentar y almacenar emulsiones estables. Los valores de PFAT₅ están bien dentro del rango aceptable ($\leq 0.05\%$). Con la disminución del contenido de lecitina, una clara tendencia de incremento del barrido, se observaron valores de D[4,3] y d(0,5), indicativo de la disminución de la estabilidad física de las emulsiones. En particular, se observa un mayor incremento en el tamaño de partícula (D[4,3], d(0,5)) en las emulsiones de lecitina al 0.6% (formulación 4D) que en las formulaciones de emulsión de lecitina superiores.

Ejemplo 5 – Efecto del cosurfactante

- 10 El siguiente ejemplo demuestra cómo la ausencia del contenido de cosurfactante de las composiciones de emulsión afecta las propiedades de las emulsiones. Las emulsiones de aceite 6% de la Tabla V se prepararon mediante el método delineado a continuación.

Tabla V

Agua para inyección	Ad 1L
Lecitina de huevo	12 g
Glicerol	25 g
Aceite de soja	60 g
Progesterona	2 g
Ad de NaOH (1M) pH 8-8.8	500 ml

5 La emulsión del ejemplo 5 se preparó por el método siguiente. 60 g de aceite de soja se agregaron (Fresenius Kabi, Suecia) a un recipiente y se calentaron a 72°C. El aceite se mantuvo bajo una atmósfera de gas nitrógeno, mientras que se agregaron 2 g de progesterona (progesterona micronizada por Proquina, México) al aceite de soja y se disolvieron mezclando con un agitador magnético. Se colocó WFI en un segundo recipiente y se calentó a 65°C. 25g de glicerol (glicerol anhidro, Axelis, Austria) se agregaron a la fase en agua y se disolvieron mediante mezclado de alto corte. 12g de lecitina de huevo (PL90 por Fresenius Kabi, Suecia) a la fase en agua. La fase oleosa se agregó lentamente a la fase en agua bajo mezclado constante de alto corte. La preemulsión se sometió a cinco rondas de homogeneización, a 600 bar. La emulsión se enfrió a 20°C, se añadió suficiente agua para inyección para llevar el volumen final de la emulsión al 100%, y la emulsión se agitó mediante mezclado de alto corte. Se agregó NaOH 500 ml a la mezcla para ajustar el pH de la emulsión. La emulsión se filtró a través de un filtro de 10 µm, y se vertió en botellas de vidrio de 50 ml. Las botellas fueron esterilizadas en un ciclo rotatorio durante 15 minutos a 121°C. La esterilización se repitió dos veces para las muestras sometidas a pruebas de estabilidad.

EJEMPLO 5	NO ESTERIL	1X ESTERILIZADO	2X ESTERILIZADO	3X ESTERILIZADO	4 SEMANAS, 60°C
Apariencia	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO	BLANCO, HOMOGENEO
Control visual	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas	No hay partículas
Mastersizer D[4,3] [µm]	0.228	0.228	0.220	0.225	0.227
Barrido Mastersizer	1.911	1.893	1.934	1.902	1.893
Uniformidad Mastersizer	0.592	0.587	0.598	0.589	0.587
Mastersizer d(0,5) [µM]	0.187	0.188	0.179	0.185	0.187
Accusizer [%] (USP 729)	0.06	0.06	0.02	0.04	0.03
Valor de pH	7.8	7.2	7.0	6.8	5.8

15 Las composiciones de emulsión libres de cosurfactantes producen emulsiones viables. Los parámetros del tamaño de partícula D[4,3], d(0,5), los valores de Barrido y de PFAT₅ fueron ligeramente elevados con respecto a las emulsiones que contienen cosurfactantes (Ejemplo 1).

Ejemplo Comparativo 6

Tabla VI

Agua destilada	Ad 1L
Lecitina de yema de huevo	40 g
Solución de glicerina al 2.5% (pH ajustado a 8 con NaOH)	800ml
Aceite de soja	200 g
Progesterona	4 g

20 La emulsión de aceite al 20% de la Tabla VI se preparó por el método delineado a continuación.

Aceite de soja 200 g, lecitina de yema de huevo 40 g y progesterona 4 g se disolvieron uniformemente por calentamiento a aproximadamente 80°C.

25 El pH de 800 ml de una solución acuosa que contiene 2.5% de glicerina se ajustó a pH 8 con hidróxido de sodio, antes de la adición de la solución acuosa a la fase oleosa. La mezcla se calentó a aproximadamente 80°C, y se mantuvo a esta temperatura y se emulsificó a 6000 rpm durante 30 minutos utilizando un Ultraturrax -T45, en una corriente de nitrógeno.

La mezcla se emulsiona adicionalmente, mientras que continúa manteniendo la temperatura dentro del rango de 75° a 85°C, con un homogeneizador Microfluidizer, bajo las condiciones:: 4.500 psi, 10 pases.

ES 2 514 690 T3

La emulsión se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente se conformó a un volumen total de 1000 ml por adición de agua destilada.

Finalmente, la emulsión se filtró a través de un filtro Millipore de 8 μ M.

5 La emulsión resultante se vertió en botellas de vidrio de 50 ml. Parte de las botellas fueron esterilizadas en un ciclo rotatorio durante 15 minutos a 121°C. Al final del proceso de manufactura, tanto las emulsiones estériles y las no estériles tenían una apariencia blanca y homogénea. Sin embargo como puede verse en las columnas 2 y 5 en la Tabla de abajo, las muestras no estériles y estériles estaban comenzando a separarse en fases después de unas pocas semanas (ca. 11 semanas) de almacenamiento a temperatura ambiente.

10 Las muestras de las emulsiones esterilizadas y no esterilizadas se sometieron a una prueba acelerada de calor, por lo que las emulsiones se almacenaron a 60°C durante 4 semanas. Después de 2 semanas a 60°C, para la muestra esterilizada, y después de 3 semanas a 60°C, para la muestra no esterilizada, las emulsiones estaban sin embargo en una etapa muy avanzada de la separación de fases, es decir, las gotitas de grasa estaban muy fusionadas, de tal manera que grandes volúmenes libres de grasa eran visibles a simple vista. Esto significa que las emulsiones eran tan no homogéneas que no era posible la toma de una muestra para ejecutar una medición de tamaño de partícula.

15 Por esta razón, los resultados presentados en la tabla a continuación sólo van hasta 2 semanas a 60°C para las muestras no estériles y hasta 1 semana a 60°C para las muestras estériles.

EJEMPLO 6	NO ESTERIL Después de almacenar a temperatura ambiente	No estéril 1 semana, 60°C	No estéril 2 semanas, 60°C	1X ESTERILIZADO Después de almacenar a temperatura ambiente	1x ESTERILIZADO 1 semana, 60°C
Apariencia	Ligeramente marrón, Separada en fases	BLANCO, HOMOGENEO	LIGERA SEPARACIÓN DE LAS FASES Y LIBRE DE GRASA VISIBLE	Ligeramente marrón, Separada en fases	LIBRE DE GRASA VISIBLE
Control visual	No hay partículas			No hay partículas	
PCS Promedio de Z [nm] (S140)	412	477.4	482.3	676	888.5
PCS Poli (S140)	0.37	0.41	0.45	0.81	0.80
Mastersizer D[4,3] [µm]	0.681	0.769	0.770	1,100	1.296
Mastersizer SPAN	1.381	1.361	1.353	1.545	1.460
Uniformidad Mastersizer	0.424	0.419	0.417	0.475	0.441
Mastersizer d(0,5) [µM]	0.619	0.704	0.705	1.020	1.217
Accusizer [%] (USP 729)	0.34	0.27	1.15	1.06	3.23
Valor de pH	5.1	4.7	4.5	5.0	4.5

El cuadro anterior muestra que las formulaciones del Ejemplo 6 no son adecuadas para uso farmacéutico. En primer lugar, no son utilizables después de un almacenamiento de varias semanas a temperatura ambiente, como se puede ver a partir de sus apariencias y valores de PFAT₅ (0.34% y 1.06% para las muestras no estériles y estériles, respectivamente). En segundo lugar, las emulsiones estaban muy perturbadas después de 2 y 3 semanas de almacenamiento a 60°C que las mediciones de tamaño de partículas no fueron posibles. Por último, la degradación acelerada de estas muestras tras el almacenamiento a 60°C es claramente visible a partir del gran incremento de los valores de PFAT₅ después de 1 semana (para la muestra estéril, 3.23%) y después de 2 semanas (para la muestra no estéril, 1.15%). Esto es para ser comparado con los valores obtenidos para las emulsiones de acuerdo con la presente invención, la cuales permanecen bien por debajo de 0.05% después de 4 semanas de almacenamiento a 60°C (Ejemplo 1).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de emulsión de aceite en agua, lista para el uso, estéril, para administración parenteral que comprende:
- 0.015 a 1.2% en peso/volumen de progestógeno
- 5
- aceite al 0.5-30% en peso/volumen, en donde el aceite comprende al menos triglicéridos al 85% en peso/peso;
 - fosfolípidos al 0.0425- 12.5% en peso/volumen;
 - medio acuoso al 61.4-99.4% en peso/volumen;
- 10
- en donde el fosfolípido está presente en una cantidad del 6.8% - 43% del aceite (peso/peso), y en donde el progestógeno está presente en una cantidad mayor de o igual a 2.1% en peso/peso del aceite, preferiblemente en una cantidad mayor de o igual a 2.2% en peso/peso del aceite
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la composición contiene menos de 2.5% en peso/volumen de benzoato de bencilo, preferiblemente menos de 1% en peso/volumen de benzoato de bencilo.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en donde el fosfolípido está presente en una cantidad dentro del rango de 8.4 a 42.5% en peso/peso del aceite, preferiblemente 12-26% en peso/peso del aceite, más preferiblemente 15-22% en peso/peso del aceite.
- 15
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el progestógeno está presente en una cantidad mayor de 2.5% en peso/peso del aceite, preferiblemente mayor de 3% en peso/peso del aceite.
- 20
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha composición contiene 0.005-10% en peso de un cosurfactante.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el cosurfactante se selecciona de oleato, ácido oleico y combinaciones de los mismos, y está presente en el rango de 0.005-2.5% en peso.
7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el progestógeno es progesterona.
- 25
8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición contiene un agente osmótico, preferiblemente glicerol.
9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición es adecuada para administración intravenosa.
- 30
10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la osmolalidad está entre 200 y 1000mOsm/kg, preferiblemente 220 y 600 mOsm/kg, más preferiblemente 230 a 360 mOsm/kg.
11. Las composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición tiene un valor de $PFAT_5 \leq 0.05\%$.
- 35
12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde las partículas de gotitas de la fase de aceite dispersa tienen un diámetro medio basado en el volumen de ≤ 300 nm, preferiblemente ≤ 250 nm, más preferiblemente ≤ 200 nm, incluso más preferiblemente ≤ 185 nm, lo más preferiblemente ≤ 180 nm.
13. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de mamíferos, dicho tratamiento comprende la administración parenteral, preferiblemente la administración intravenosa de tal composición farmacéutica de dichos mamíferos.
- 40
14. Un método de manufactura de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo dicho método las etapas de:
- a) combinar agua, fosfolípido y opcionalmente un agente osmótico para producir una composición acuosa;
 - b) combinar progestógeno y aceite para producir una composición oleosa;
 - c) combinar la composición acuosa y la composición oleosa seguida de homogeneización para formar una emulsión homogénea de aceite en agua.
- 45

15. El método de la reivindicación 14 en donde la etapa c) comprende la adición de la composición oleosa a la composición acuosa, y la homogeneización a más de o igual a 350 bar.