

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 585**

51 Int. Cl.:

A61K 47/24	(2006.01)
A61K 31/57	(2006.01)
A61K 47/44	(2006.01)
A61K 9/107	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 47/10	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2011 E 14196653 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2857042**

54 Título: **Composiciones de emulsión farmacéuticas con bajo contenido de aceite que comprenden progestágeno**

30 Prioridad:

26.04.2010 US 327963 P 26.04.2010 US 327968 P
 26.04.2010 US 327959 P 26.04.2010 EP 10161029
 26.04.2010 EP 10161034 26.04.2010 EP 10161032
 17.12.2010 US 201061424411 P
 17.12.2010 US 201061424402 P
 17.12.2010 US 201061424407 P
 17.12.2010 EP 10195766 17.12.2010 EP 10195764
 17.12.2010 EP 10195760

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.03.2017

73 Titular/es:

BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG SARL
(100.0%)
2-8 rue Julien Vesque
2668 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 606 585 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 de emulsión farmacéuticas con bajo contenido de aceite que comprenden progestágeno

5 Campo de la invención

[0001] La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un progestágeno y para el tratamiento terapéutico o profiláctico de mamíferos, que comprende la administración por vía parenteral de dicha composición farmacéutica. Las composiciones de acuerdo con la invención son particularmente apropiadas para el tratamiento de una lesión traumática en el sistema nervioso central.

Antecedentes de la invención

[0002] La lesión cerebral traumática (TBI) es un insulto no degenerativo, no congénito en el cerebro a partir de una fuerza 10 mecánica externa, que posiblemente puede dar lugar a deficiencias permanentes o temporales de las funciones cognitivas, físicas y psicosociales con un estado alterado o asociado disminuido de conciencia (Brown, A.W., et al., 2008, Arch. Phys. Med. Rehabil., 89 (Suppl 1), S3-8). 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 la TBI en otros países industrializados es comparable a los EE.UU. (Traumatic Brain Injury: Methods for 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 de mucho tiempo o de toda la vida de ayuda para realizar actividades de la vida diaria como resultado de una TBI.

[0003] A pesar de la enormidad del problema planteado por TBI, actualmente no existen medicamentos aprobados demostrados que sean eficaces en la mejora de la mortalidad o en la mejora de los resultados después de TBI. Sin embargo, dos ensayos clínicos recientes han demostrado el éxito del tratamiento de TBI con la hormona esteroide progesterona (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 la progesterona a pacientes con TBI conduce a la disminución de la mortalidad.

[0004] Por otra parte, las solicitudes de patente WO2006/102644, WO2006102596, y WO2008/039898 resumen los métodos para el tratamiento de TBI, mediante la administración por vía parenteral del progestágeno.

[0005] La ruta de administración más eficaz de progestágenos tales como la progesterona es mediante la administración por vía parenteral, o intravenosa. Sin embargo, la naturaleza hidrófoba de la molécula de progesterona, y por lo tanto su escasa solubilidad en agua, presenta limitaciones de formulación. Las soluciones acuosas no ofrecen formulaciones capaces de suministrar dosis terapéutica eficaz de progesterona para pacientes. Sin embargo, la progesterona es suficientemente lipofílica para permitir que concentraciones terapéuticamente eficaces sean preparadas en disolventes hidrófobos, tales como disolventes a base de triglicéridos.

[0006] La administración de fármacos hidrófobos a través de infusión intravenosa de emulsiones aceite en agua se conoce en la técnica. Los ejemplos incluyen Taxol® y Abraxane®, que son nanoformulaciones del fármaco de quimioterapia, paclitaxel diseñado para la administración intravenosa, y Diprivan®, que es una formulación de emulsión de lípidos del anestésico, propofol comercializado por APP pharmaceuticals, IL, EE.UU. También se ha descrito previamente la administración intravenosa de la progesterona con una emulsión aceite en agua (Wright DW et al. supra; Trotter et al, Journal of Clin. Endocrinol. & Metab. (1999) Vol.84, page 4531).

[0007] El estudio ProTECT (Wright et al Ann. Emerg. Med. 2007, 49: 391-402) utilizó un sistema de 2 componentes, en donde la progesterona se disuelve en primer lugar en una solución alcohólica (primer componente), y esta solución de progesterona alcohólica se inyecta posteriormente en la emulsión de lípidos comercialmente disponible Intralipid® 20% (Fresenius Kabi, Suecia) (segundo componente), y se mezclan manualmente (por ejemplo, por agitación) poco antes de la administración intravenosa de la mezcla solución alcohólica/emulsión. Existen múltiples desventajas del uso de este método de preparación.

[0008] En primer lugar, la administración de soluciones alcohólicas a pacientes con TBI no es deseable. En segundo lugar, mientras que la presencia de solubilización de auxiliares de alcohol de la progesterona, la mezcla manual de baja cizalladura no permite que la totalidad de la progesterona entre en la fase de aceite. En consecuencia tales emulsiones son capaces de solubilizar sólo una cantidad limitada de progesterona, y por lo tanto se deben administrar grandes cantidades de lípidos 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 graves, tales como la inducción de la hiperlipidemia o edema.

[0009] El paciente, como resultado, se expone a un lípido indeseable y/o la carga de líquido y se coloca en riesgo de reacciones adversas.

[0010] Adicionalmente, la progesterona, no disuelta es susceptible a la cristalización y, posteriormente, la oxidación en la fase acuosa, causando por lo tanto no sólo que los niveles elevados de materia particulada se acumulen 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 la progesterona en una formulación de emulsión de lípidos comerciales (tal como Intralipid® 20%), una fracción de la hormona se encuentra en forma cristalina en lugar de estar solubilizada en la emulsión. Se ha informado de que esta progesterona no solubilizada se adsorbe en la superficie de las bolsas de infusión y conductos de alimentación. La observación de que no toda la progesterona entra en la fase de aceite de estas emulsiones de 2 componentes conduce a la incertidumbre en cuanto a la concentración de progesterona lograda en la composición final y la biodisponibilidad de la hormona.

[0011] Por último, debido a problemas de estabilidad, la mezcla de progesterona lipídica de los sistemas de 2 componentes se debe preparar sólo horas antes de la administración (i.e. el primer componente se adiciona al segundo componente y mezclar pocas horas antes del uso), como la mezcla resultante no se puede almacenar a temperatura ambiente. Toma mucho tiempo y es inconveniente para los profesionales médicos preparar tales mezclas a pedido, y particularmente insatisfactorio en el contexto de la terapia de TBI, donde el tratamiento rápido puede ser importante para el resultado del paciente.

[0012] Los métodos alternativos para la fabricación de emulsiones que contienen hormonas describen la incorporación de la hormona directamente en el aceite durante la fabricación de la emulsión de lípidos.

[0013] El documento WO96/10991 describe composiciones farmacéuticas para la administración por vía transmucosa de estradiol en combinación con una progestina.

[0014] El documento WO 01/28555 describe sistemas de emulsión aceite en agua para el suministro de ingredientes activos polifuncionales. Las emulsiones contienen, además de un ingrediente activo, modificadores de la polaridad, capaces de modificar la interacción entre el ingrediente activo polifuncional y la fase de aceite, sirviendo como un puente para reducir los efectos de la brecha en la polaridad entre el ingrediente activo y el aceite.

[0015] El documento US 2007/0071777 describe un método de fabricación de una emulsión lipídica al 20% que comprende progesterona, que sirve como una solución madre que se usa para preparar (por dilución) una emulsión de lípidos al 5%, que es apropiada para la administración.

[0016] El documento CN101152186 describe el uso de los agentes surfactantes Solutol S15 o poloxámero 188 en la preparación de formulaciones inyectables de progesterona. Mientras que el uso de estos agentes surfactantes logra una alta solubilidad de la progesterona, la administración intravenosa de altas concentraciones de estos agentes surfactantes se asocia con efectos secundarios indeseables incluyendo la elevación moderada en la liberación de histamina, urticaria, y las reacciones anafilácticas (prurito, eritema).

[0017] Otro método de aumentar la solubilidad de la progesterona en emulsiones de lípidos, conocido en la técnica es el uso de disolventes orgánicos. La progesterona es altamente soluble en ácido benzoico o sus derivados. Por ejemplo, el documento JP 60-258110 describe el uso de benzoato de bencilo para aumentar 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 composiciones para la administración por vía parenteral se considera un grave peligro.

[0018] 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 a la aglomeración y la separación de fases presenta problemas de almacenamiento y de manipulación, y aumenta la probabilidad de que las emulsiones farmacéuticas inicialmente preparadas adecuadamente estarán en un estado menos óptimo, menos eficaz y mal caracterizado en última instancia tras la administración a un paciente. La presencia de agentes activos hidrófobos en la emulsión, tales como la progesterona, agrava aún más estos problemas ya que el propio fármaco desestabiliza la emulsión. Sigue siendo extremadamente difícil, por lo tanto, formular emulsiones esterilizables por calor, y estables en almacenamiento, capaces de suministrar dosis suficientemente altas de progestágeno para ser terapéuticamente útiles, mientras que también sean seguras para administrar por vía parenteral, especialmente por vía intravenosa.

[0019] Ninguna de las formulaciones conocidas hasta la fecha provee composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración por vía parenteral, que administran progestágeno en una concentración suficientemente alta, mientras que exponen al paciente a una carga de lípidos y/o carga de volumen mínima. Ninguna de las formulaciones conocidas hasta la fecha provee composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración por vía parenteral, que demuestren suficiente estabilidad física y/o química para permitir la esterilizables por calor y almacenamiento a largo plazo de las emulsiones.

[0020] Sigue habiendo una necesidad de formulaciones de progestágeno que sean suficientemente estables química y físicamente, para que puedan 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 de formulaciones con bajo contenido de aceite que suministren dosis más altas de progestágeno o por volumen de lípidos, de manera que las concentraciones terapéuticamente eficaces de progestágeno se puedan administrar a un sujeto, mientras que se expone al paciente a una carga de lípidos tan baja como sea posible.

5
Objetos de la invención

[0021] Es un objeto de esta invención proveer composiciones farmacéuticas de emulsión con bajo contenido de aceite, que comprenden progestágeno, que son apropiadas para la administración por vía parenteral.

10
[0022] Es un objeto de esta invención proveer composiciones farmacéuticas de emulsión con bajo contenido de aceite que comprenden progestágeno, que tienen un perfil de seguridad mejorado.

15
[0023] Es un objeto adicional de esta invención proveer emulsiones aceite en agua que comprenden progestágeno que son esterilizables por calor.

[0024] Es un objeto adicional de esta invención proveer emulsiones aceite en agua que comprenden progestágeno con una mejor estabilidad de almacenamiento, de tal manera que se pueden proporcionar en una forma lista para su uso y almacenar durante períodos prolongados antes de su uso.

20
[0025] Es otro objeto de esta invención proveer composiciones farmacéuticas de emulsión mejoradas, apropiadas para la administración por vía parenteral, capaces de suministrar altas dosis de progestágeno por unidad de aceite administrada.

25
[0026] Es un objeto adicional de la presente invención proveer composiciones rentables para la administración por vía parenteral segura, eficaz y conveniente de progestágeno a los sujetos. Más específicamente, es un objeto de esta invención proveer composiciones para administración por vía parenteral, que proporcionen una mejora de la disponibilidad del progestágeno contenido en la misma (por ejemplo, una buena farmacocinética y biodisponibilidad, de manera que se pueda ver reflejado en los niveles de hormonas en suero y/o las concentraciones plasmáticas),

30
[0027] mientras que la exposición de los sujetos a los cuales se le administran las composiciones, a un lípido menor y/o carga de volumen menor que las composiciones de la técnica anterior.

35
[0028] Es un objeto adicional de la presente invención proveer un método para el tratamiento de sujetos con TBI.

[0029] Es un objeto de la presente invención proveer un método de fabricación de emulsiones aceite en agua, que comprenden progestágeno.

40
Resumen de la invención

[0030] La invención hace referencia a una composición de emulsión aceite en agua estéril, farmacéutica, lista para usar para administración parental, que comprende: un aceite, donde el aceite comprende triglicéridos de cadena larga en una cantidad de al menos el 75 % (peso/peso) del aceite total, una fase acuosa, un progestágeno y un fosfolípido; donde la proporción de progestágeno:aceite (peso/peso) es mayor que 1:32, donde la composición contiene menos del 15 % peso/peso de polietilenglicol 15-hidroxiestearato, y donde la composición contiene menos del 2,5 % (peso/vol.) de bencilo benzoato.

50
[0031] La presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden progestágeno, tal como la progesterona, en donde dichas composiciones son en forma de una emulsión que comprende una fase acuosa, un aceite, y un agente surfactante. Las composiciones de la presente invención tienen ventajosamente un bajo contenido de aceite, están listas para su uso, esterilizables por calor, estables al almacenamiento, y seguras para administrar mediante inyección.

55
[0032] La presente invención provee métodos para la administración por vía parenteral de las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Tales métodos exponen ventajosamente al sujeto al cual se le administran a un nivel de lípidos más bajo que las composiciones de la técnica anterior. Las composiciones de la presente invención permiten ventajosamente que una mayor concentración de progestágeno sea administrada por unidad de aceite y/o volumen, a un sujeto en necesidad del mismo.

60
[0033] La presente invención también se refiere a métodos de tratamiento de afecciones del sistema nervioso central, y, especialmente, la lesión cerebral traumática, con las composiciones de la presente invención, y a un método de fabricación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

65
Descripción detallada de la invención

[0034] La presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden progestágeno, en donde dichas composiciones son en la forma de una emulsión que comprende una fase acuosa, una fase de aceite, y uno o más agentes surfactantes.

5 [0035] Una modalidad de la presente invención provee una composición farmacéutica de emulsión aceite en agua, estéril, para una administración por vía parenteral que comprende:

- un aceite, donde el aceite comprende triglicéridos de cadena larga en una cantidad de al menos un 75 % (peso/peso) del
- total de aceite
- 10 • una fase acuosa
- un progestágeno, preferentemente progesterona;

en donde la relación progestágeno:aceite peso/peso es mayor que 1:32, y en donde la composición contiene menos de 2.5% en peso/vol. de benzoato de bencilo, y contiene preferiblemente menos de 1.5% en peso/peso de polietilenglicol 15-hidroxiestearato. Esta modalidad se denomina en este documento como la "modalidad de progestágeno/aceite".

Definiciones

20 [0036] El término "aceite" como se usa en este documento es fácilmente intercambiable con "lípidos" y "grasa", y se refiere a compuestos orgánicos de alto punto de ebullición lipofílicos que son líquidos a temperatura corporal (por ejemplo, alrededor de 37 °C), y son farmacológicamente aceptables en formulaciones inyectables. Los aceites de la presente invención abarcan tanto los glicéridos, los glicéridos parciales, los residuos de ácidos grasos y los no-glicéridos (por ejemplo, colesterol), así como mezclas de los mismos. Los fosfolípidos, a menos que se indique lo contrario, no están comprendidos en el término "aceite", como se usa en el presente documento.

25 [0037] El término "emulsión aceite en agua" como se utiliza en este documento, 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).

30 [0038] Como se utiliza en este documento, las formas singulares "un", "una" y "el" designan tanto el singular y el plural, a menos que se indique expresamente para designar el singular solamente.

35 [0039] Como se utiliza en este documento, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa que la dosis del fármaco que provee la respuesta farmacológica específica para la cual se administra el fármaco en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. Se destaca que una cantidad terapéuticamente eficaz o nivel terapéutico de un fármaco no siempre será efectivo en el tratamiento de las condiciones/enfermedades descritas en este documento, a pesar de que tal dosificación se considera que es una cantidad terapéuticamente efectiva por los expertos en la técnica. Sólo para la comodidad, las dosis ejemplares, cantidades de administración de fármacos, las cantidades terapéuticamente eficaces y los niveles terapéuticos se proveen a continuación con referencia a sujetos humanos adultos. Los expertos en la técnica pueden ajustar tales cantidades en conformidad con las prácticas estándar según sea necesario para tratar a un sujeto específico y/o afección/enfermedad.

40 [0040] El término "fosfolípido" tal como se utiliza en este documento, se refiere a un éster de glicerol con uno o dos ácidos grasos y un ion fosfato. Además de fosfolípidos derivados de glicerol, el término "fosfolípido" como se utiliza en este documento también abarca la esfingomiolina.

45 [0041] El término "medio acuoso" como se utiliza en este documento se refiere a un líquido que contiene agua.

50 [0042] El término "bajo contenido en aceite", como se utiliza en este documento, se refiere a composiciones que tienen un contenido total de lípidos en peso/vol. de menos de o igual a 10%.

[0043] El término "alto contenido en aceite", como se utiliza en este documento, se refiere a composiciones que tienen un contenido total de lípidos en peso/vol. de más de 10%.

55 [0044] A menos que se indique lo contrario, cada vez que se hace referencia en este documento 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 que está contenido.

60 [0045] A menos que se indique lo contrario, siempre que se hace referencia en este documento a "porcentaje en peso por peso" o "% en peso/peso" estos términos indican la masa de un componente como un porcentaje de la masa de la composición en la que está contenido el componente.

65 [0046] Siempre que "porcentaje de grasa ponderado por volumen > 5 µm", o "PFAT5" se denomina en el presente documento, lo que se quiere decir es el porcentaje de grasa ponderado por volumen disperso con un diámetro de más de 5 µm medido de acuerdo con el método descrito en la USP, capítulo <729>, Método II, utilizando el Accusizer (780 Automatic Particle Sizer).

[0047] Siempre que "PCS" o (Espectroscopia de Correlación de Fotones) se denomina en el presente documento, lo que se quiere decir es PCS como se mide de acuerdo con el método descrito en la USP, capítulo <729>, Método I, utilizando el Zetasizer 1000 HSA (Malvern Instruments).

[0048] Cuando "D[4,3]" (diámetro medio basado en volumen) o d(0,5) (diámetro medio basado en volumen) se denomina en el presente documento, lo que significa es D[4,3] o d(0,5), medido de acuerdo con el método descrito en USP <429> (medición de difracción de la luz del tamaño de partícula), utilizando el Mastersizer 2000 con unidad de dispersión Hydro S (Malvern Instruments).

[0049] Cada vez que se hace referencia a "potencial zeta" en el presente documento, se entiende que es el potencial electrocinético en sistemas coloidales como se determina experimentalmente usando Zetasizer 1000 HAS (Malvern Instruments).

[0050] Cada vez que se utiliza el término "libre de sólido cristalino" en el presente documento, se entiende que las emulsiones de la presente invención cumplen con los estándares de tamaño de partículas y valen como líquidos de inyección (USP 788, Método 2- prueba de recuento de partículas microscópicas).

[0051] Las composiciones de acuerdo con la presente invención son apropiadas para la administración por vía parenteral, especialmente la administración intravenosa. Por consiguiente, el uso de las emulsiones de la presente invención para la administración por vía parenteral es una segunda modalidad de la invención. La invención provee métodos para tratar una lesión traumática del CNS, más particularmente, una lesión cerebral traumática (TBI), mediante la administración a un sujeto de dicha emulsión que contiene progestágeno, en una cantidad terapéuticamente eficaz. También se contempla, el tratamiento de otros trastornos del CNS y el alivio de sus síntomas, como se discute más adelante en este documento.

[0052] La invención provee además un procedimiento para la preparación de composiciones aceite-en-agua que comprenden progestágeno.

[0053] Las composiciones de emulsión de acuerdo con la presente invención ventajosamente tienen un bajo contenido de aceite de manera que menos lípidos se suministran al sujeto por unidad de volumen, de tal manera que se pueden evitar los efectos secundarios adversos, tales como la hiperlipidemia. Las composiciones de emulsión de acuerdo con la presente invención ventajosamente pueden ser esterilizadas con calor en autoclave a 121 °C, durante 15 min sin comprometer la integridad física o química de las emulsiones. La esterilización en autoclave es beneficiosa no sólo en términos de seguridad microbiológica, sino también es económicamente más rentable.

[0054] Las composiciones de emulsión de acuerdo con la presente invención se proveen ventajosamente en una forma lista para su uso, estéril y tienen una vida útil de 1 o 2 años a temperatura ambiente.

[0055] En una modalidad, las composiciones de emulsión de la presente invención consiguen ventajosamente una solubilidad mejorada del progestágeno en aceite, manteniendo al mismo tiempo, o mejorando, la estabilidad química y/o la estabilidad física de las emulsiones. En otras modalidades, las composiciones de emulsión de acuerdo con la presente invención tienen ventajosamente una alta proporción del progestágeno con el aceite, tal que se pueden lograr los niveles de progestágeno en suero deseados, con un mínimo de aceite administrado.

[0056] Además, las composiciones de emulsión de la presente invención prestan ventajas de seguridad sobre la técnica anterior, en cuanto a que, por ejemplo, a) el sujeto con TBI está expuesto a menos de lípidos por unidad de progestágeno después de la administración, b) las emulsiones cumplen con los estándares para tamaño de las partículas y valen como líquidos de inyección, USP 788, Método 2 y/o comprenden un menor nivel de cristales de progestágeno, las composiciones de emulsión c) tienen un valor de PFAT5 bajo, d) contienen niveles más bajos de impurezas químicas, e) se pueden someter a autoclave usando el método estándar de oro para la seguridad microbiológica, f) no comprenden alcohol o disolventes orgánicos potencialmente tóxicos, y/o g) las composiciones pueden ser almacenadas sin comprometer la estabilidad física de la emulsión.

[0057] La administración de las composiciones de la presente invención da ventajosamente una consistencia mejorada en la dosificación del paciente, en relación con las composiciones de la técnica anterior. Esto se logra mediante la optimización de la relación del progestágeno con el aceite con el fosfolípido de las emulsiones, de tal manera que el progestágeno esté completamente solubilizado en la fase de aceite, y es por consiguiente totalmente biodisponible.

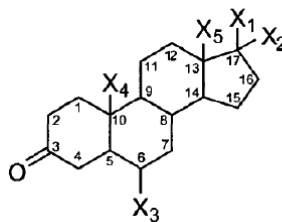
[0058] La administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención permite que dosis grandes de progestágeno sean administradas, por unidad de volumen y/o por unidad de aceite, con respecto a las emulsiones de la técnica anterior, por lo tanto, se puede conseguir un nivel en suero de progestágeno más alto, y se puede conseguir un nivel de triglicéridos en plasma inferior, en comparación con la administración de composiciones de la técnica anterior.

Componentes de la composición

Progestágeno empleado en la "modalidad de progestágeno/aceite"

- 5 [0059] Las composiciones de acuerdo con la modalidad anterior de la presente invención comprenden progestágeno como un ingrediente farmacéutico activo (API). Como se utiliza en este documento, "progestágeno" incluye tanto la progesterona natural como los progestágenos sintéticos. En general, los progestágenos tienen la Fórmula general I, en donde X₁ y X₂ se seleccionan independientemente de COCH₃, OCOC₅H₁₁, OH, C≡CH, OCOCH₃, H, CH₂C≡N; en donde X₃ se selecciona entre H, CH₃, o Cl; en donde X₄ se selecciona entre H, OH, o CH₃; y en donde X₅ se selecciona de CH₃ o CH₂CH₃. Los progestágenos pueden contener estructuras de anillo con uno de más dobles enlaces, 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



- 15 [0060] Tales progestágenos 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 progestágeno de la presente invención también incluye, pero no se limita a las modificaciones que producen ésteres de 17 alfa-OH de la progesterona, así como, modificaciones que introducen sustituyentes 6- α -metilo, 6-metilo, 6-eno, y 6-cloro en la progesterona, y/o 19-nor-progesteronas. Además, los ejemplos no limitantes, de los progestágenos sintéticos incluyen, noretindrona (Micronor®), norgestrel (Ovrette®), levonorgestrel (Norplant®; con etinil estradiol; Alesse®, Nordette®), gestodeno, acetato de medroxiprogesterona (Provera®), promegestona, acetato de nomegestrol, linestrenol y dienogest.

- 25 [0061] En una modalidad, el progestágeno se selecciona del grupo que consiste en progesterona, noretinodrel, acetato de noretidrona, medroxiprogesterona, medroxiprogesterona 17-acetato, levonorgestrel, didrogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, noretidrona, gestodeno, acetato de nomegestrol, promegestona, dienogest, clormadinona, megestrol, acetato de megestrol, y/o mezclas de los mismos.

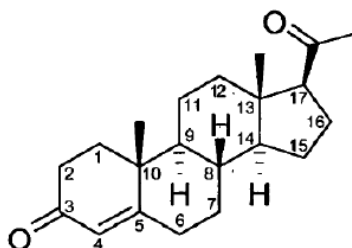
- 30 [0062] En una modalidad preferida, el progestágeno se selecciona del grupo que consiste de 5-alfa-dihidroprogesterona, medroxiprogesterona, didrogesterona, y la progesterona y/o mezclas de los mismos.

[0063] En una modalidad muy preferida, el progestágeno es la progesterona.

- 35 Progesterona

[0064] El término "progesterona" tal como se utiliza en este documento se refiere a un miembro de la familia de progestágeno que tiene la estructura de Fórmula II, a continuación:

Fórmula II



- 40 [0065] La progesterona también se conoce como D4-pregneno-3,20-diona; delta-4-pregneno-3,20-diona; o-eno-3,20-diona pregn-4. En una modalidad aún más preferida, la progesterona es micronizada. Proquina (México) es un proveedor de la progesterona micronizada.

45

Progestágeno (incluyendo progesterona)

[0066] El progestágeno de la presente invención puede estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

5 [0067] Las composiciones de acuerdo con la "modalidad de progestágeno/aceite" comprenden de manera apropiada una cantidad de progestágeno de al menos 0.015% y no más de 0.5% en peso/vol.

10 [0068] Preferiblemente, las composiciones de acuerdo tanto con la "modalidad de progestágeno/aceite" como con la "modalidad de progesterona" comprenden una cantidad de progestágeno/progesterona de al menos 0.03%, más preferiblemente al menos 0.05%, incluso más preferiblemente al menos 0.1%, más preferiblemente al menos 0.16% en peso por volumen total (peso/vol.).

15 [0069] Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden preferiblemente una cantidad de progestágeno/progesterona menos de o igual a 0.4%, más preferiblemente menos de o igual a 0.3%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 0.25% (peso/vol.).

[0070] En una modalidad particularmente preferida, las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden 0.2% en peso por volumen total de la progesterona, preferiblemente la progesterona micronizada.

20 Otros ingredientes farmacéuticamente activos

25 [0071] Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden comprender uno o más ingredientes terapéuticos adicionales (API), tales como otros agentes neurotróficos y/o neuroprotectores. Tales agentes incluyen, por ejemplo, compuestos que reducen la excitotoxicidad del glutamato y mejoran la regeneración neuronal. Tales agentes pueden ser seleccionados 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 modalidad, las composiciones comprenden además la Vitamina D, como un segundo agente terapéutico, preferiblemente en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de 200 a 1000 IU por día. Por ejemplo, en ciertas modalidades 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.

35 [0072] En otras modalidades, las composiciones de la presente invención no contienen ingredientes farmacéuticos activos adicionales. En una modalidad particularmente preferida, las composiciones de la presente invención no contienen estradiol, más preferiblemente no comprenden estrógeno.

Fase de aceite

40 [0073] Las composiciones de la presente invención son emulsiones aceite en agua. La fase hidrófoba (o fase de aceite) de las composiciones de acuerdo con la presente invención es o comprende un aceite.

[0074] Los triglicéridos son los 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, y más preferiblemente de menos de 10 °C.

45 [0075] Las composiciones de acuerdo con la "modalidad de progestágeno/aceite" contienen de forma apropiada el aceite que comprende al menos 75% en peso/peso de triglicéridos, más preferiblemente al menos 85% en peso/peso de triglicéridos.

50 [0076] En modalidades altamente preferidas, tanto la "modalidad de progestágeno/aceite" como la "modalidad de progesterona", la fase hidrófoba es un aceite, que comprende al menos 90% en peso/peso de triglicéridos, más preferiblemente al menos 95% en peso/peso de triglicéridos. En una modalidad preferida, la fase de aceite comprende "triglicéridos de cadena larga" (LCT) en una cantidad de al menos 45% en peso/peso de la cantidad total de aceite, preferiblemente al menos 65% en peso/peso, más preferiblemente al menos 75% en peso/peso, más preferiblemente al menos 90% en peso/peso.

55 [0077] En ciertas modalidades, el aceite preferido de las emulsiones de la presente invención es o comprende un aceite vegetal. "Aceite vegetal" se refiere al aceite derivado de las semillas de plantas o frutos secos. Los aceites vegetales por lo general son "triglicéridos de cadena larga" (LCT), formados cuando los tres ácidos grasos (por lo general de 14 a 22 carbonos de longitud, con enlaces insaturados en números variables y lugares, dependiendo de la fuente del aceite) forman enlaces éster con los tres grupos hidroxilo en el glicerol. En ciertas modalidades, los aceites vegetales de calidad altamente purificada (también llamados "super refinados") se utilizan para garantizar la seguridad y la estabilidad de las emulsiones aceite en agua. En ciertas modalidades los aceites vegetales hidrogenados, que son producidos por hidrogenación controlada del aceite vegetal, se pueden utilizar en la presente invención.

65

[0078] Los ejemplos de aceites vegetales incluyen, pero no se limitan a aceite de almendra, aceite de babasú, aceite de semilla de grosella negro, aceite de borraja, aceite de canola, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de palma, aceite de palma kernel, aceite de colza, aceite de cártamo, aceite de soja, aceite de girasol y aceite de sésamo. Las formas hidrogenadas y/o parcialmente hidrogenadas de estos aceites también se pueden usar. 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.

[0079] Las composiciones en donde la fase de aceite es aceite de soja son los más preferidos. En modalidades particularmente preferidas, el aceite de soja puede tener un contenido de ácido palmítico entre 9 y 13 %, un contenido de ácido esteárico entre 2.5% y 5%, un contenido de ácido oleico entre 17% y 30%, un contenido de ácido linoleico entre 48% y 58%, y un contenido de ácido linolénico entre 5% y 11%.

[0080] En una modalidad preferida, las composiciones de emulsión comprenden no más de 3% en peso/peso, más preferiblemente menos de 2% en peso/peso y más preferiblemente menos de 1% en peso/peso de triglicéridos estructurados. Un "triglicérido estructurado" como se usa en el presente documento 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 carbonos 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.

[0081] En otra modalidad, las composiciones de emulsión comprenden triglicéridos estructurados en una cantidad expresada como % en peso/peso de la fase de aceite total, de no más de 30%, preferiblemente no más de 20%, más preferiblemente no más de 10%, más preferiblemente no más de 5%.

[0082] En ciertas modalidades, el aceite de las composiciones de emulsión aceite en agua descrito en este documento adicional o alternativamente puede comprender triglicéridos de cadena media. Los "triglicéridos de cadena media (MCT)" son otra clase de aceite de triglicérido que puede ser ya sea derivado de forma natural o sintética. Los MCT se forman a partir de ácidos grasos de 6 a 10 carbonos de longitud. Los MCT son ampliamente utilizados en emulsiones para inyección como una fuente de calorías. Dicho aceite está disponible comercialmente como por ejemplo Miglyol 812 (SASOL GmbH Alemania), o CRODAMOL CGT-PN (Croda Inc, New Jersey). Otros aceites de cadena media con bajo punto de fusión también se pueden usar en la presente invención. En ciertas modalidades, se utilizan combinaciones de aceite vegetal y aceite de MCT en la presente invención. En modalidades preferidas, el aceite contenido en las composiciones de la presente invención comprende menos de o igual a 35% (peso/peso) de triglicéridos de cadena media (MCT), preferiblemente menos de o igual a 25% (peso/peso) de MCT, más preferiblemente menos de o igual a 10% (peso/peso) de MCT, más preferiblemente menos de o igual a 5% (en peso/peso) de MCT.

[0083] En otra modalidad, 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 los enlaces insaturados en, las tres cadenas de ácidos grasos varían, en comparación con los aceites vegetales.

[0084] Las grasas animales procedentes de fuentes que son sólidas a temperatura ambiente pueden ser procesados para hacerlas líquidas si se desea. Otros tipos de grasas animales que son inherentemente líquidas a temperatura ambiente incluyen los aceites marinos, tales como aceites de pescado. Los triglicéridos de aceite de pescado tienen generalmente ácidos grasos que tienen de 12 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de aceites de pescado incluyen, por ejemplo, concentrados de aceite de pescado altamente purificados.

[0085] En ciertas modalidades, 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 los MCT según se dice, permiten una mejor solubilización de los ingredientes activos en comparación con los LCT menos polares, la presencia de los MCT predominantemente en emulsiones para inyección se asocia con efectos metabólicos adversos, y por lo tanto puede conferir problemas de seguridad y estabilidad. Además, se sabe que los productos de hidrólisis de los MCT, tales como ésteres de ácidos caprílico, tienen efectos secundarios neurológicos perjudiciales. En modalidades preferidas, las composiciones de la presente invención comprenden por lo tanto no más de 3% en peso/peso de MCT, preferiblemente no más de 2% en peso/peso de MCT, más preferiblemente no más de 1% en peso/peso de MCT. En modalidades preferidas las emulsiones de la presente invención no contienen aceites de MCT.

[0086] En una modalidad, la emulsión contiene más no 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 entre el grupo que consiste en monoglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos acetilados, diglicéridos acetilados y/o mezclas de los mismos. En otra modalidad, 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 monoglicérido.

[0087] Dicho de otra manera, la emulsión contiene preferiblemente no más de 30%, más preferiblemente no más de 20%, incluso más preferiblemente no más de 10% y más preferiblemente no más de 5% en peso de fosfolípido, de un modificador de la polaridad seleccionado entre el grupo que consiste en 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 tiene un efecto adverso sobre las propiedades estabilizadoras del fosfolípido.

5 [0088] En otra modalidad, las composiciones comprenden un modificador de la polaridad seleccionado entre el grupo que consiste en 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 de 20%, preferiblemente menos de 10%, más preferiblemente menos de 5%, más preferiblemente menos de 2%.

10 [0089] En otra modalidad, la fase de aceite comprende menos de o igual a 10% en peso/peso de los monoglicéridos del aceite total y/o monoglicéridos acetilados.

[0090] El contenido total de aceite (peso/vol.) de las composiciones de acuerdo con la "modalidad de progestágeno/aceite" de la presente invención es al menos 0.5% y no más del 10% (peso/vol).

15 [0091] El contenido de aceite total de las composiciones de acuerdo tanto con la "modalidad de progesterona" y la "modalidad de progestágeno/aceite" es preferiblemente al menos 1%, más preferiblemente al menos 2%, incluso más preferiblemente al menos 4%, más preferiblemente al menos 5% (peso/vol.). El componente de aceite total de la emulsión de la presente invención es preferiblemente menor que o igual a 9% (peso/vol.), Incluso más preferiblemente menos de o igual a 8% (peso/vol.), y más preferiblemente menos que o igual a 7% (peso/ vol.). En una modalidad muy preferida, las composiciones de la presente invención comprenden 6% en peso/vol. de aceite, preferiblemente aceite de soja. Los aceites de soja preferidos pueden tener un contenido de ácido linoleico mayor que 48%, y un contenido de ácido oleico de más de 1 7%. Un ejemplo de un aceite de soja que tiene estas propiedades es el aceite de soja refinado de Fresenius Kabi (Suecia).

25 [0092] En ciertas modalidades, una proporción sustancial del progestágeno está comprendida dentro de las gotitas de aceite de la emulsión aceite en agua. En ciertas modalidades en exceso del 80% del progestágeno se disuelve y se mantiene dentro de las gotitas de aceite. En ciertas modalidades de más del 85%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96 %, 97%, 98%, 99% o 99,5% del progestágeno se disuelve en la fase de aceite.

30 Medio acuoso

[0093] Las emulsiones 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 modalidades preferidas, el medio acuoso es agua y/o una solución reguladora acuosa. Las composiciones de acuerdo con la "modalidad de progestágeno/aceite" de la presente invención comprenden de forma apropiada 80-99.4% en peso/vol. Preferiblemente, las composiciones de acuerdo tanto con la "modalidad de progestágeno/aceite" y la "modalidad de progestágeno" comprenden 90-97% en peso/vol. del medio acuoso.

40 [0094] Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden también opcionalmente 0 a 4 mM de un agente regulador fisiológicamente compatible.

Fosfolípido

45 [0095] Las composiciones de la presente invención comprenden además uno o más emulsionantes/agentes surfactantes, incluyendo fosfolípido. Los emulsionantes utilizados en la presente invención son preferiblemente de origen natural. Los emulsionantes de origen natural incluyen lecitina de soja, lecitina de huevo, lecitina de aceite de girasol, esfingosina, gangliósidos, y fitoesfingosina y combinaciones de los mismos. La lecitina hidrogenada, i.e. el producto de la hidrogenación controlada de lecitina, también se puede usar en la presente invención.

50 [0096] Las composiciones de acuerdo con la "modalidad de progestágeno/aceite" de la presente invención comprenden de forma apropiada 0.0425% a 4.1% en peso/vol., preferiblemente de 0.064% a 3.4% en peso/vol. de fosfolípidos.

55 [0097] Los ejemplos de fosfolípidos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico y mezclas de los mismos. Estos por lo general tienen de 4 a 22 átomos de carbono, y más generalmente de 10 a 18 átomos de carbono y diversos grados de saturación. El componente de fosfolípido de la emulsión aceite en agua puede ser un único fosfolípido o una mezcla de varios fosfolípidos. Los fosfolípidos empleados pueden ser naturales o sintéticos, pero deben ser aceptables para la administración por vía parenteral, especialmente administración intravenosa.

60 [0098] Una lista no exhaustiva de fosfolípidos apropiados se enumera 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-Diestearoil-sn-glicero-3- fosfatídico, sal de sodio (DSPA, Na); líneas fosfoco, 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-Diestearoil-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-Diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DSPE); fosfoglicerol, 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 (DMP-sn-1-G,NH₄), 1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, sal de sodio (DPPG, Na), 1,2-Diestearoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, sal de sodio (DSPG, Na), 1,2-Diestearoil-sn-glicero-3-fosfo-sn-1-glicerol, sal de sodio (DSP-sn-1G,Na); fosfoerinas, 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-(Carbonil-metoxipoliethylenglicol 2000)-MPEG-2000-DPPE, sal de sodio, N-(Carbonil-metoxipoliethylenglicol 5000)-MPEG-5000-DSPE, sal de sodio, N-(Carbonil-metoxipoliethylenglicol 5000)-MPEG-5000-DPPE, sal de sodio, N-(Carbonil-metoxipoliethylenglicol 750)-MPEG-750-DSPE, sal de sodio, N-(Carbonil-metoxipoliethylenglicol 2000)-MPEG-2000-DSPE, sal de sodio.

[0099] En una modalidad preferida, la cantidad de fosfolípido en las composiciones de acuerdo con la presente invención, en peso basándose en el volumen total de la composición (peso/vol.), es al menos 0.064%, preferiblemente al menos 0,085%, más preferiblemente al menos 0.25%, incluso más preferiblemente al menos 0.3%, incluso más preferiblemente al menos 0.35%, más preferiblemente al menos 0.5%.

[0100] En otra modalidad preferida, la cantidad de fosfolípido en las composiciones de acuerdo con la presente invención, en peso basándose en el volumen total de la composición (peso/vol.), es menor que o igual a 3.4%, preferiblemente menos de o igual a 3.3%, más preferiblemente menos de o igual a 2.6%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 2.3%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 2.2%, más preferiblemente menos de o igual a 2.1%

[0101] La mayoría de las composiciones altamente preferidas comprenden fosfolípido en una cantidad (peso/vol.) en el intervalo de 0.7% a 2.0%, preferiblemente en el intervalo de 1.0% a 1.3%, más preferiblemente 1.02%. Las composiciones que comprenden fosfolípidos dentro de estos límites muestran una excelente estabilidad física y estabilidad del pH durante el almacenamiento.

[0102] En una modalidad muy preferida, el componente fosfolípido comprende una mezcla de fosfolípidos, tales como 79% de fosfatidilcolina, 18% de fosfatidiletanolamina, 2% de esfingomielina y 1% de lisofosfatidilcolina.

[0103] En una modalidad preferida, la fuente del emulsionante fosfolípido de la presente invención es la lecitina, preferiblemente lecitina de huevo. De acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos (USP), la lecitina es una denominación común que describe una mezcla compleja de fosfolípidos insolubles en acetona, que consiste principalmente de fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina y fosfatidilinositol, combinada con diversas cantidades de otras sustancias tales como los triglicéridos, ácidos grasos y carbohidratos.

[0104] La lecitina de soja y la lecitina de huevo (incluyendo las versiones hidrogenadas de estos compuestos) tienen una trayectoria de seguridad en los sistemas biológicos, poseen propiedades de emulsificación y solubilización combinadas, y tienden a ser metabolizadas in vivo en sustancias inocuas más rápidamente que la mayoría de los agentes surfactantes sintéticos. La lecitina de soja/fosfolípidos comercialmente disponibles son los productos Centrophase y Centrolex (Central Soya), Phospholipon (Phospholipid GmbH, Alemania), Lipoid (Lipoid GmbH, Alemania), EPIKURON (Degussa), y PL90 (Fresenius Kabi, Suecia). En una modalidad muy preferida, la fuente de fosfolípido es la lecitina de huevo.

[0105] En ciertas modalidades, la cantidad total de emulsionante, incluyendo fosfolípido, en las composiciones de la presente invención está dentro de un intervalo de 0 .05% a 4.8% en peso basándose en el volumen total de la composición (peso/vol.).

[0106] En modalidades preferidas, la cantidad de lecitina (peso/vol.) de acuerdo con la presente invención, es menor que o igual a 4.2%, preferiblemente menos de o igual a 3.4%, más preferiblemente menos de o igual a 2.9%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 2.6%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 2.5%, más preferiblemente menos de o igual a 2.0%.

[0107] En ciertas modalidades, la cantidad total de lecitina, especialmente lecitina de huevo, (peso/vol.) es mayor que o igual a 0.08%, más preferiblemente mayor que o igual a 0.1%, incluso más preferiblemente mayor que o igual a 0.15%, más preferiblemente mayor que o igual a 0.2%, incluso más preferiblemente mayor que o igual a 0.3%, incluso más preferiblemente mayor que o igual a 0.3 5%, más preferiblemente mayor que o igual a 0.6%,

[0108] La mayoría de las composiciones altamente preferidas comprenden lecitina de huevo en una cantidad (peso/vol.) en el intervalo de 0.8% a 2.3%, preferiblemente de 0.9% a 1.5%, más preferiblemente de 1.0% a 1,3%, incluso más preferiblemente 1.2%.

5 [0109] En una modalidad, la lecitina de huevo comprende 60-80% en peso/peso, preferiblemente 67% en peso/peso de fosfatidilcolina; 10-20% en peso/peso, preferiblemente 15% en peso/peso de fosfatidiletanolamina; $\leq 3\%$ en peso/peso, preferiblemente 2% en peso/peso de esfingomielina; y $\leq 3\%$ en peso/peso, preferiblemente 1% en peso/peso de lisofosfatidilcolina. La "lecitina de huevo PL90" (Fresenius Kabi AB) es un ejemplo de una lecitina de huevo con un contenido de tales fosfolípidos.

10 [0110] En una modalidad, 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 polietilenglicol 15-hidroxiestearato. En otra modalidad, 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 polietilenglicol y/o polietileno-propileno glicol

Agente cosurfactante

20 [0111] Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden opcionalmente un agente cosurfactante. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que los agentes cosurfactantes estabilizan las gotitas de lípidos durante la formación de la emulsión, influyendo así en tamaño de la gotita y la estabilidad de emulsión de la composición de emulsión final. Los agentes cosurfactantes apropiados para uso en composiciones de la presente invención son aquellos que impiden la floculación y/o coalescencia de la emulsión de lípidos. Ejemplos de agentes cosurfactantes incluyen, pero no se limitan a, colesterol, ácido o leico, oleato, Tween 80 (monooleato de sorbitán - PEG), HCO-60, Solutol H15 (polioxietileno-660-hidroxiestearato), PEG-400 (polietilenglicol), Pluronic F68 (BASF), Cremophor EL (polioxietileno-35-aceite de ricino), o la sal de un ácido biliar, tal como ácido desoxicólico. En otras modalidades, el agente cosurfactante se selecciona del grupo que consiste en ácidos grasos C 12-C22, sales de los mismos, y/o mezclas de los mismos, preferiblemente de ácidos grasos C16-C20, sales de los mismos, y/o mezclas de los mismos, más preferiblemente de ácidos grasos C 18, sales de los mismos, y/o mezclas de los mismos. En modalidades altamente preferidas, el ácido graso es mono-insaturado.

35 [0112] En algunas modalidades, el agente cosurfactante puede estar presente en composiciones de la presente invención en una cantidad (peso/vol.) mayor que o igual a 0.005%, preferiblemente mayor que o igual a 0.01%, más preferiblemente mayor que o igual a 0.02%. En otras modalidades, el agente cosurfactante puede estar presente en composiciones de la presente invención en una cantidad (peso/vol.) de menos de o igual a 4%, preferiblemente menos de o igual a 1%, más preferiblemente menos de o igual a 0.04%. En una modalidad preferida, el agente cosurfactante se selecciona del grupo que consiste en ácidos grasos de cadena larga, tales como ácido palmítico, ácido oleico o ácido esteárico, o las sales alcalinas de los mismos. Los agentes cosurfactantes altamente preferidos son un ácido oleato y/u oleico, especialmente el oleato de sodio.

40 [0113] En ciertas modalidades, en donde el agente cosurfactante es oleato y/o ácido oleico, el agente cosurfactante está presente en una cantidad (peso/vol.) igual o mayor que 0.005%, preferiblemente igual o mayor que 0.01%, incluso más preferiblemente igual o mayor que 0.02%. En ciertas modalidades, en donde el agente cosurfactante es oleato y/o ácido oleico, el agente cosurfactante está presente en una cantidad (peso/vol.) de menos de o igual a 0.5%, preferiblemente menos de o igual a 0.2%, más preferiblemente menos de o igual a 0.1%, más preferiblemente menos de o igual a 0.05%.

50 [0114] En una modalidad muy preferida, el agente cosurfactante es oleato de sodio y está presente en una cantidad de 0.03% en peso/vol.

55 [0115] Las composiciones de la presente invención son preferiblemente apropiadas para la infusión parenteral, preferiblemente infusión intravenosa, durante periodos prolongados. Una duración típica de administración puede ser, por ejemplo, 3-7 días. En modalidades preferidas, la concentración de ciertos agentes cosurfactantes, por tanto, debe mantenerse a un mínimo para evitar efectos secundarios tales como irritación, la inhibición del itocromo P450, etc. En modalidades preferidas Pluronic F68 (poli (etilenglicol) -13-poli (propilenglicol-co-propilenglicol) está presente en una cantidad menor que 0.7% (peso/peso), preferiblemente menos de 0.5% (peso/peso). En otra modalidad preferida Solutol-HS (Macrogol-15-hidroxiestearato) está presente en una cantidad menor que 1.2% (peso/peso), preferiblemente menos de 1% (peso/peso).

60 Agente osmótico

65 [0116] Las composiciones de acuerdo con la "modalidad de progestágeno/aceite" de la presente invención comprenden de manera apropiada un agente osmótico y/o un modulador de la tonicidad. Preferiblemente, las últimas composiciones tienen una osmolalidad en el intervalo de 200-1000 mOsm/kg.

[0117] De acuerdo con una modalidad preferida de tanto la "modalidad de progestágeno/aceite" como la "modalidad de progesterona" las composiciones de acuerdo con la presente invención son isotónicas e iso-osmóticas. Las composiciones de la presente invención tienen ventajosamente una osmolalidad de 220 a 600 mOsm/kg, más preferiblemente de 230 a 360 mOsm/kg.

[0118] Los apropiados agentes de la modulación osmótica y/o de la tonicidad, incluyen cloruro de potasio o de sodio, trehalosa, sacarosa, sorbitol, glicerol, glucosa, xilitol, manitol, polietilenglicol, propilenglicol, albúmina, aminoácidos y mezclas de los mismos. En ciertas modalidades, una osmolalidad de 270 a 330 mOsm/kg, preferiblemente 280 a 300 mOsm/kg, se consigue con un agente que también aumenta la presión osmótica, tal como glicerol, dextrosa, lactosa, sorbitol o sacarosa.

[0119] En una modalidad preferida, el agente osmótico es un poliol fisiológicamente aceptable, tal como glicerol, sorbitol o xilitol. En una modalidad preferida, el agente osmótico es el glicerol.

[0120] El agente osmótico y/o agente regulador de la tonicidad de las 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 un catéter venoso ya sea central o periférico.

[0121] En modalidades preferidas en las que el glicerol es el agente osmótico, el glicerol está presente en una concentración (peso/vol.) mayor que 1%, preferiblemente mayor que 2%, más preferiblemente mayor que 2.3%. En otras modalidades preferidas el glicerol está presente a una concentración (peso/vol.) de menos del 5%, preferiblemente menos del 3%, más preferiblemente menos de 2.7%. En una modalidad muy preferida, las emulsiones de la presente invención comprenden 2.5% de glicerol.

Agente regulador del pH

[0122] Las composiciones de acuerdo con la presente invención tienen un pH en el intervalo de pH 6.0 a pH 9.0, preferiblemente pH 6.5 a pH 8.5, más preferiblemente pH 7.0 a 8.0. El pH de las composiciones se puede ajustar mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante el uso de una base apropiada que neutraliza la carga negativa de los ácidos grasos, mediante el uso de una solución reguladora apropiada, o una combinación de los mismos. Una variedad de bases y soluciones reguladoras son apropiadas para su uso con las emulsiones de la presente invención. Un experto en la técnica apreciará que la adición de solución reguladora a la emulsión afectará no sólo el pH final, sino también la fuerza iónica de la emulsión. Las soluciones reguladoras de fuerza iónica alta pueden influir negativamente en el potencial zeta de la emulsión y son, por lo tanto, no deseables. En una modalidad preferida, el pH se ajusta al valor deseado mediante la adición de hidróxido de sodio 1N.

Aditivos opcionales

[0123] Las composiciones de acuerdo con la presente invención opcionalmente comprenden uno o más aditivos aceptables farmacéuticamente, tales como agentes acidificantes, alcalinizantes, aglutinantes, quelantes, complejantes, solubilizantes, antisépticos, conservantes (incluidos los antimicrobianos y antioxidantes), agentes de suspensión, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes modificadores de la viscosidad, disolventes, crioprotectores, diluyentes, lubricantes u otros materiales biocompatibles. En ciertas modalidades, dichos aditivos ayudan en la estabilización de la dispersión coloidal o en la prestación de las formulaciones de la presente invención biocompatible.

[0124] En una modalidad, las composiciones de la presente invención no comprenden la Vitamina E. En otra modalidad, las composiciones de la presente invención no comprenden Vitamina C. En otra modalidad, las composiciones de la presente invención están libres de, o sustancialmente libres de, alcohol. En una modalidad, las composiciones de la presente invención están libres de, o sustancialmente libres de, etanol. En una modalidad adicional, las composiciones de la presente invención adicional o alternativamente no contienen disolventes orgánicos.

[0125] Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la "modalidad de progesterona" de la presente invención comprenden menos de 2.5% en peso/vol. de benzoato de bencilo.

[0126] Tanto las composiciones de acuerdo con la "modalidad de progesterona" y las composiciones de acuerdo con la "modalidad de progestágeno/aceite" comprenden preferiblemente menos de 1% en peso/vol. de benzoato de bencilo. Incluso más preferiblemente, dichas composiciones comprenden menos del 1% en peso/vol. de alcoholes de bencilo y/o derivados de los mismos.

[0127] En modalidades preferidas, las composiciones de la presente invención no contienen benzoato de bencilo, y en modalidades altamente preferidas no contienen alcoholes de bencilo y/o derivados de los mismos. En una modalidad preferida, las composiciones de la presente invención no contienen ciclodextrina.

Proporciones de componentes de la emulsión

5 [0128] Mientras que cantidades ejemplares de diferentes componentes que pueden incluirse en las composiciones de la invención se exponen anteriormente, otros aspectos de la invención se refieren a proporciones de componentes específicos, como se discute a continuación.

Progestágeno: proporción de aceite

10 [0129] Como se señaló anteriormente, las composiciones de la invención tienen ventajosamente un bajo contenido de aceite, de tal manera que se administra lo mínimo del lípido al sujeto por unidad de volumen de la composición administrada, de manera que se pueden evitar los efectos secundarios adversos, tales como la hiperlipidemia. Además, en algunas modalidades, las composiciones consiguen una mejor solubilidad del progestágeno en aceite, manteniendo al mismo tiempo, o mejorando, la estabilidad química y/o estabilidad física de las emulsiones, de tal
15 manera que dosis más altas de progestágeno se pueden administrar a un sujeto por unidad de aceite.

[0130] Las composiciones de acuerdo con la "modalidad de progesterona" por lo general contienen progesterona y aceite en una proporción de la progesterona con el componente total de aceite (peso/peso) de más de 1:32.

20 [0131] De acuerdo con modalidades particularmente preferidas de la "modalidad de progestágeno/aceite" y de la "modalidad de progesterona", la proporción de progestágeno con el componente total de aceite (peso/peso) es al menos 1:31. Por lo general, esta última proporción no excede 1:22, más preferiblemente, no excede 1:23, más preferiblemente no excede 1:24, más preferiblemente no excede 1:25, más preferiblemente no excede 1:26, más preferiblemente no excede 1:27, incluso más preferiblemente no excede 1:28 y más preferiblemente no excede
25 1:29.

[0132] En una modalidad, la proporción del progestágeno con un componente de aceite está entre 1:32 y 1:25 (peso/peso), incluso más preferiblemente 1:31 a 1:29 (peso/peso). En modalidades preferidas, las composiciones de la presente invención comprenden progestágeno, preferiblemente progesterona, en una cantidad expresada como % en peso/peso del aceite de más de 1%, preferiblemente mayor que 1.5%, más preferiblemente mayor que o igual a 2 %
30 %, especialmente mayor que o igual a 2.2%. En incluso modalidades más preferidas, el progestágeno está presente en una cantidad mayor que 2.5%, incluso más preferiblemente mayor que 3%, más preferiblemente mayor que 3.2% en peso/peso del aceite.

35 Fosfolípido: Proporción de aceite

[0133] Se encontró que las cantidades en exceso de fosfolípidos en las composiciones de aceite-en-agua pueden conducir a un aumento en productos de degradación de fosfolípidos después del tratamiento en autoclave y/o almacenamiento, causando una disminución en el pH, que a su vez afecta negativamente a la estabilidad de la emulsión. Además, el exceso de fosfolípido puede conducir a un aumento en el número de grandes micelas libres de
40 grasa en las composiciones, y por lo tanto un aumento indeseable en valor de PFAT5. Por otra parte, las composiciones con un nivel demasiado bajo de fosfolípidos no muestran suficiente estabilidad de las gotitas de la emulsión para soportar la esterilización en autoclave y el almacenamiento. Las composiciones de la presente invención tienen un nivel óptimo de aceite y el fosfolípido de tal manera que se logra una distribución de tamaño de partícula óptimo y la estabilidad física superior, mientras que se mantiene un pH en el intervalo deseado, durante
45 toda la esterilización por calor y el almacenamiento.

[0134] En una modalidad, las composiciones de la presente invención comprenden fosfolípido en una cantidad expresada como % en peso/peso del aceite, mayor que o igual a 6.8%, preferiblemente 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 %.

[0135] En una modalidad, las composiciones de la presente invención comprenden fosfolípido en una cantidad expresada como % en peso/peso del aceite, menos de o igual a 43%, preferiblemente menos de o igual a 42.5%, más preferiblemente menos de o igual a 26%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 25%, más preferiblemente menos de o igual a 22%.

[0136] En una modalidad muy preferida, el fosfolípido está presente en una cantidad en el intervalo de 16 a 18% del aceite (peso/peso).

60 [0137] En otra modalidad, las composiciones de la presente invención comprenden lecitina, preferiblemente 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%.

65

[0138] En una modalidad, las composiciones de la presente invención comprenden lecitina, preferiblemente lecitina de huevo, en una cantidad expresada como % en peso/peso del aceite,

5 [0139] 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%.

[0140] En una modalidad muy preferida la lecitina de huevo está presente en una cantidad en el intervalo de 19 - 21% (peso/peso) del aceite.

10 Agente cosurfactante: proporción de aceite

[0141] En ciertas modalidades de la presente invención, las composiciones comprenden un agente cosurfactante, preferiblemente oleato o ácido oleico. En una modalidad, el agente cosurfactante está presente en una cantidad expresada como % en peso/peso del aceite, mayor que 0.02. Preferiblemente, la concentración del agente 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 modalidad preferida, la concentración de agente cosurfactante contenido en la composición, en una cantidad expresada como % en peso/peso del aceite, es menor que o igual a 2%, preferiblemente menos de o igual a 0.9%, incluso más preferiblemente menos de o igual a 0.7%.

[0142] En una modalidad muy preferida, el agente cosurfactante es oleato o ácido oleico, y está presente en una cantidad de 0.5% del aceite (peso/peso).

Agente cosurfactante: proporción de fosfolípido

25 [0143] En una modalidad de la presente invención, las composiciones comprenden fosfolípido y un agente cosurfactante, preferiblemente oleato. En esta modalidad, el agente cosurfactante y el fosfolípido están presentes preferiblemente en una proporción de agente cosurfactante con 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 modalidad, el agente cosurfactante y el fosfolípido están presentes preferiblemente en una proporción de agente cosurfactante con el fosfolípido (peso/peso) de menos de o igual a 1:12, preferiblemente menor que o igual a 1:17, más preferiblemente menos que o igual a 1:20, incluso más preferiblemente menos de o igual a 1:26, más preferiblemente menos que o igual a 1:34.

35 [0144] En una modalidad preferida en la que el agente cosurfactante es el oleato, la proporción del agente cosurfactante con el fosfolípido (peso/peso) está dentro del intervalo de 1:51 a 1:30, preferiblemente de 1:51 a 1:34.

40 [0145] En otra modalidad de la presente invención, las composiciones comprenden lecitina y un agente cosurfactante, preferiblemente oleato. En esta modalidad, el agente cosurfactante y la lecitina están presentes preferiblemente en una proporción agente cosurfactante con 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 modalidad, el agente cosurfactante y la lecitina están presentes preferiblemente en una proporción (peso/peso) de menos de o igual a 1:15, preferiblemente menor que o igual a 1:20, más preferiblemente menos de o igual a 3:70, incluso más preferiblemente menos de o igual a 1:30, más preferiblemente menos de o igual a 1:40.

50 [0146] En una modalidad preferida en la que el agente cosurfactante es el oleato, y la lecitina es lecitina de huevo, la proporción del agente cosurfactante con la lecitina (peso/peso) está dentro del intervalo de 1:60 a 1:30, preferiblemente 1:60 a 1:35.

Progestágeno: proporción de fosfolípido

55 [0147] En una modalidad, el progestágeno está presente en una cantidad menor que 58% en peso/peso del fosfolípido, preferiblemente menos de 29% en peso/peso del fosfolípido. Preferiblemente, en otra modalidad de las composiciones de acuerdo con la presente invención, el progestágeno es la progesterona, la progesterona y está presente en cantidad, expresada como un % 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%.

60 [0148] Preferiblemente, en otra modalidad de las composiciones de acuerdo con la presente invención, el progestágeno es la progesterona, la progesterona y está presente en cantidad, expresada como un % en peso/peso del fosfolípido, de menos de 47%, preferiblemente menos de 39%, más preferiblemente menos de 26%, incluso más preferiblemente menos de 20%.

65 [0149] En una modalidad de las composiciones de acuerdo con la presente invención el progestágeno es la progesterona y el fosfolípido se proporciona por la lecitina, estando la progesterona y la lecitina en una proporción

peso/peso de 1:15 a 2: 5, preferiblemente 01:12 a 1:3, más preferiblemente 1:9 a 2:9, incluso más preferiblemente 2:15 a 1:6. En una modalidad preferida, la proporción de la progesterona con la lecitina (peso/peso) es inferior a 1:2, preferiblemente menos de 1:4.

5 Progestágeno: proporción del agente cosurfactante

[0150] En una modalidad, el agente cosurfactante está presente en las composiciones de acuerdo con la presente invención en una cantidad mayor que 2.5% en peso del progestágeno, preferiblemente mayor que 5% en peso del progestágeno.

10 Envase

[0151] Las composiciones de la presente invención son preferiblemente listas para su uso. "Lista para su uso", como se utiliza en este documento significa que no requiere manipulación adicional, tal como su disolución o mezcla a la vez de varios componentes.

[0152] Las composiciones de la presente invención pueden proporcionarse en envases cerrados. El envase deberá ser compatible para su uso con formulaciones lipídicas y progestágenos. Los ejemplos de los materiales no aptos para el envase de formulaciones lipídicas incluyen PVC y DEHP. El envase apropiado que es compatible con formulaciones de lípidos incluye, pero no se limitan a, bolsas a base de polipropileno y botellas de vidrio. El vidrio convencional es un envase preferido para las composiciones de la presente invención. En una modalidad preferida, las composiciones se envasan en un recipiente sellado. El recipiente puede estar recubierto para proporcionar protección contra el entorno físico. En una modalidad, la composición se envasa en un recipiente sellado con un volumen de 250 ml. En una modalidad, la composición se envasa en un recipiente sellado bajo un espacio de cabeza de gas inerte.

[0153] En otras modalidades, las composiciones se envasan en recipientes inertes. En una modalidad, los recipientes inertes son tapados a luz. En otra modalidad, el recipiente comprende una pared de doble capa, y en modalidades preferidas, el área entre las dos capas se llena con un gas inerte para evitar la oxidación.

[0154] Para el almacenamiento prolongado del material de envase necesario para evitar la difusión de oxígeno del aire ambiental hacia las composiciones de la invención, para evitar la formación de productos de degradación del oxígeno dentro de las composiciones.

[0155] En otra modalidad, la composición se envasa en una dosis unitaria. Una dosis unitaria provee una composición suficiente ya sea, para la administración de una dosis en bolo de progestágeno a un sujeto, o para la administración de la composición sobre la primera hora, preferiblemente primeras 2 horas, más preferiblemente primeras 4 horas, de tratamiento. La dosis unitaria permite una administración rápida y conveniente de la composición en situaciones de emergencia, por ejemplo por los paramédicos de la ambulancia, o por socorristas/médicos en el lugar donde se produce una lesión/evento. Los ejemplos no limitantes de formas de dosis unitarias, son inyecciones, jeringas precargadas, viales de vidrio, y/o bolsas selladas.

[0156] En otras modalidades, la composición se envasa dentro de un dispositivo similar al dispositivo de bomba para insulina, que se utiliza para administrar una terapia de infusión continua, o en un cartucho diseñado para su uso con un dispositivo de este tipo. Ejemplos de bombas para insulina son las comercializadas por MiniMed y Disetronic. Tales bombas pueden comprender, por ejemplo, una cánula, un depósito de la bomba o cartucho en donde la composición se almacena, la bomba que puede ser operada de la batería, y los medios para permitir al usuario controlar la cantidad exacta de activo administrado, tal como, por ejemplo, un chip de ordenador.

50 Modalidad altamente preferida

[0157] En una modalidad altamente preferida de la composición de acuerdo con la presente invención, las composiciones comprenden 0.15-0.25% en peso/vol. progesterona; 5.0 -7.0% en peso/vol. de aceite; 1.0-1.4% en peso/vol. de lecitina de huevo; 80 a 98.9% en peso/vol. de agua; y tiene un pH de 6.0-9.0. Las composiciones de acuerdo con esta modalidad altamente preferida representan un compromiso entre la administración de la cantidad más deseable de progestágeno por unidad de volumen de líquido, la administración de la cantidad más deseable de progestágeno por unidad de aceite, la estabilidad física y la seguridad de la administración de la emulsión.

60 Propiedades de la emulsión

[0158] Las composiciones de acuerdo con la presente invención son de color blanco lechoso en apariencia, y se presentan como emulsiones visualmente homogéneas.

65 Valor de PFAT₅

5 [0159] La Farmacopea de Estados Unidos (USP), fija el límite para la distribución de tamaño de los glóbulos en emulsiones inyectables de lípidos (USP 729 - Pharm. Forum. 2005; 3:1448-1453). El límite para los glóbulos grasos de diámetro > 5 µm de emulsiones inyectables, expresados como en porcentaje de grasa ponderado del volumen > 5 µm, no es superior a 0.05%, o PFAT₅ no supera al 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 influenciada por varios factores, incluyendo el contenido de aceite total de la emulsión, la elección del agente cosurfactante, la proporción del agente cosurfactante con el aceite, y la estabilidad de las gotitas de la emulsión a la coalescencia y/o floculación.

10 [0160] 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%.

15 [0161] En una modalidad, el 100% de gotitas de emulsión de las composiciones de la presente invención son menos de o igual a 5 µm de diámetro, y 98% de las gotitas, preferiblemente 99% de las gotitas, son menos que o igual a 1.5 µm de diámetro. La distribución del tamaño de partícula de las gotitas mayores de 1 µm de diámetro se determina mediante un contador Coulter (Coulter Multisizer III).

20 PCS

25 [0162] En una modalidad, las gotitas de menos de o igual a 1 µm de diámetro, tienen una z-media máxima de 350 nm, y/o un valor de polidispersión de no más de 0.25. En una modalidad preferida, las gotitas de menos de o igual a 1 µm de diámetro, tienen una z-media máxima de 250 nm, y/o un valor de polidispersión de no más de 0.20. En una modalidad aún más preferida, las gotitas de menos de o igual a 1 µm de diámetro, una z-media máxima de 220 nm, y/o un valor de polidispersión de no más de 0.15.

Media del tamaño de las gotitas

30 [0163] El tamaño de las gotitas de la emulsión es el parámetro clave para determinar la cinética de la desestabilización de la emulsión, ya que el tamaño de la gotita influyedirectamente en la velocidad de fenómenos como la coalescencia, formación de crema, floculación, la maduración de Ostwald y finalmente la separación de fases. El tamaño de las 50 gotitas de emulsión es, por tanto, indicativo de estabilidad de la emulsión. Múltiples parámetros influyen en el tamaño de las gotitas de la emulsión, incluyendo por ejemplo el tipo de aceite, agente surfactante y tipo de agente cosurfactante, la presencia de ingredientes activos, la cantidad de aceite, proporciones del aceite con el agente surfactante y aceite-con el agente cosurfactante.

40 [0164] En una modalidad, las partículas de las gotitas de la emulsión de las 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 ≤200 nm, incluso más preferiblemente ≤185 nm, y más preferiblemente ≤180 nm.

45 [0165] En una modalidad muy preferida, las composiciones de acuerdo con la presente invención mantienen un diámetro medio basado en el volumen, o D[4,3], de ≤300 nm, preferiblemente ≤230 nm, más preferiblemente ≤200 nm, incluso más preferiblemente ≤185 nm y más preferiblemente ≤180 nm después de uno, preferiblemente dos, incluso más preferiblemente de tres ciclos de tratamiento en autoclave a 121 °C, durante 15 minutos, y/o después del almacenamiento a 60 °C, durante 3 semanas, preferiblemente 4 semanas.

Tamaño medio de las gotitas

50 [0166] En una modalidad, 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 ≤300 nm, preferiblemente ≤250 nm, más preferiblemente ≤200 nm, incluso más preferiblemente ≤185 nm, y más preferiblemente ≤180 nm.

55 [0167] En una modalidad muy preferida, las composiciones de acuerdo con la presente invención mantienen un diámetro medio basado en el volumen, o d(0,5), de ≤300 nm, preferiblemente ≤250 nm, más preferiblemente ≤200 nm, incluso más preferiblemente ≤185 nm, y más preferiblemente ≤180 nm, después de uno, preferiblemente dos, incluso más preferiblemente de tres ciclos de tratamiento en autoclave a 121 °C, durante 15 minutos, y/o después del almacenamiento a 60 °C, durante 3 semanas, preferiblemente 4 semanas.

60 Span

[0168] El valor "Span" Mastersizer es una medida de la anchura o la propagación de la curva de distribución de 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 modalidad específica, las composiciones de la presente invención tienen un Span de ≤ 2400 tal como ≤2100.

65 Potencial Zeta

[0169] El potencial zeta se relaciona con la estabilidad de la emulsión. Las emulsiones con un potencial zeta alto se estabilizan eléctricamente mientras que los que tienen potenciales zeta, bajos tienden a coagular o flocular. El potencial zeta de las emulsiones está influenciada por ejemplo, por la elección y cantidad de agente surfactante y agente cosurfactante, el pH de las emulsiones, así como la fuerza iónica de la solución acuosa.

[0170] En una modalidad, las composiciones de la presente invención tienen un potencial zeta en el intervalo 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 la emulsión de la presente invención puede ser -30 mV, -35 mV, -40 mV, -45 mV, -50 mV, -55 mV, -60 mV, -65 mV o -70 mV o superior.

Material compuesto por partículas

[0171] En ciertas modalidades, 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 a o mayor de 10 µm y 0-2 partículas por ml, iguales o superiores a 25 µm.

Estabilidad de las emulsiones

Estabilidad Física

[0172] Las composiciones de acuerdo con la presente invención sorprendentemente se pueden esterilizar por calor. "esterilizable por calor" como se usa en el presente documento significa que las composiciones mantienen su estabilidad física, i.e. no tienen fases separadas, no muestran signos de floculación y/o coalescencia de las gotitas después del autoclave a 121 °C, durante 15 minutos.

[0173] Las composiciones de acuerdo con la presente invención son sorprendentemente estables al almacenamiento.

"Almacenamiento estable" como se utiliza en este documento significa que las composiciones mantienen su estabilidad física, i.e. no tienen fases separadas o no muestran signos de floculación y/o coalescencia de las gotitas después de tres, preferiblemente cuatro semanas de almacenamiento a 60 °C.

[0174] En una modalidad muy preferida, las composiciones de acuerdo con la presente invención tienen un valor de PFAT₅ 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 del tratamiento en autoclave a 121 °C, durante 15 minutos, y/o después de tres, preferiblemente cuatro semanas de almacenamiento a 60 °C.

[0175] Las composiciones de la presente invención por lo general no muestran signos de decoloración con la esterilización en autoclave a 121 °C, durante 15 minutos, y/o el almacenamiento a 60 °C, durante tres, preferiblemente 4 semanas.

[0176] En otra modalidad muy preferida, las gotitas de la emulsión de composiciones de acuerdo con la presente invención muestran un incremento en el diámetro medio basado en el volumen, o d(0,5) no mayor que 2%, preferiblemente no mayor que 1.5%, incluso más preferiblemente no mayor que 1% después del tratamiento en autoclave a 121 °C, durante 15 minutos, y/o después de tres, preferiblemente cuatro semanas de almacenamiento a 60 °C.

[0177] En otra modalidad, las gotitas de emulsión de las composiciones de acuerdo con la presente invención muestran un aumento del diámetro medio basado en el volumen, o D[4,3], de no más de 2.5%, preferiblemente no mayor que 2%, incluso más preferiblemente no mayor que 1.5% después de tratamiento en autoclave a 121 °C, durante 15 minutos, y/o después de tres, preferiblemente cuatro semanas de almacenamiento a 60 °C.

Estabilidad química

[0178] En una modalidad, el contenido de progestágeno de las composiciones de acuerdo con la presente invención no se reduce más del 10% en peso de progestágeno, más preferiblemente no más de 5% en peso del progestágeno, incluso más preferiblemente no más del 2% en peso del progestágeno después de uno, preferiblemente dos, incluso más preferiblemente de tres ciclos de tratamiento en autoclave a 121 °C, durante 15 minutos, y/o después de tres, preferiblemente cuatro semanas de almacenamiento a 60 °C.

[0179] En otra modalidad, la cantidad de productos de oxidación/degradación de derivados de progestágeno en las composiciones de la presente invención no excede el 1% en peso del progestágeno, preferiblemente 0.7% en peso del progestágeno para cualquier especie química individual, y la suma total de los productos de degradación/oxidación del derivado de progestágeno no supere el 3% en peso del progestágeno, después de uno, preferiblemente dos, incluso más preferiblemente de tres ciclos de tratamiento en autoclave a 121 °C, durante 15 minutos, y/o después de tres, preferiblemente cuatro semanas de almacenamiento a 60 °C.

[0180] En una modalidad particularmente preferida, en la que el progestágeno es la progesterona, los niveles individuales de 6-ketoprogesterona, 6-hidroxiprogesterona y 20-hidroxiprogesterona (α - y β -), o δ -6-progesterona no superan el 1%, preferiblemente no superan el 0.7% en peso de la progesterona, y la suma total de los productos de degradación de la progesterona no sobrepase el 3% en peso de la progesterona, después de uno, preferiblemente dos, incluso más preferiblemente de tres ciclos de tratamiento en autoclave a 121 °C, durante 15 minutos, y/o después de tres, preferiblemente cuatro semanas de almacenamiento a 60 °C.

[0181] El progestágeno y los productos de degradación/oxidación del progestágeno pueden ser cuantificados por HPLC.

[0182] Los mismos componentes de la emulsión también están sujetos a la inestabilidad química. Por ejemplo, los fosfolípidos se descomponen en ácidos grasos no esterificados (NEFA) durante el almacenamiento. Esto es especialmente problemático durante el estrés por calor, tal como la esterilización en autoclave y/o el almacenamiento prolongado.

[0183] Una acumulación de NEFA impacta negativamente 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.

[0184] Preferiblemente, los niveles de ácidos grasos no esterificados (NEFA) de las composiciones antes o después del tratamiento en autoclave y/o almacenamiento después de tres, o cuatro, semanas a 60 °C es ≤ 12 mEq/L, preferiblemente menos ≤ 8 mEq/L.

Esterilidad

[0185] En una modalidad preferida, las composiciones de acuerdo con la presente invención son estériles. Como se utiliza en este documento "estéril" se refiere a composiciones que pasan la prueba de esterilidad de la USP Capítulo <71>. Las modalidades preferidas son composiciones que cumplan los requisitos de USP Capítulo <85> "prueba de endotoxina bacteriana", y preferiblemente el cumplimiento de los requisitos del Capítulo USP <151> "prueba de pirógenos".

Proceso

[0186] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de fabricación de una composición de emulsión aceite en agua como se define anteriormente en este documento, dicho método que comprende las etapas de:

- a) la combinación de agua, fosfolípido y, opcionalmente, un agente osmótico para producir una composición acuosa;
- b) la combinación del progestágeno y el aceite para producir una composición oleosa; y
- c) la combinación de la composición acuosa y la composición oleosa seguida de homogeneización para formar una emulsión aceite en agua homogénea.

[0187] De acuerdo con una modalidad 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 modalidad ventajosa, se adiciona el progestágeno al aceite que tiene una temperatura de al menos 40 °C para facilitar la dilución del progestágeno. Preferiblemente, la composición oleosa se filtra antes de que se combine con la composición acuosa.

[0188] Una modalidad particularmente preferida del método de fabricación comprende las etapas de:

- A) disolver un agente osmótico en un medio acuoso y agitar;
- B) adicionar el agente surfactante, preferiblemente lecitina de huevo y agitar;
- C) opcionalmente adicionar un agente cosurfactante y un agente regulador del pH y mezclar;
- D) disolver el progestágeno en aceite para formar una fase de aceite;
- E) filtrar la fase de aceite, seguido de la adición de la fase de aceite filtrada a la fase acuosa, y mezclar;
- F) la homogeneización para formar una emulsión homogénea;
- G) adición opcional de agua;
- H) adición opcional de suficiente NaOH 1 N para ajustar el pH a un pH de 8.0 a 8.8;
- I) adición opcional de suficiente medio acuoso para alcanzar el volumen final.

[0189] En una modalidad particularmente preferida, la homogeneización se lleva a cabo a una presión mayor que o igual a 350 bares, preferiblemente mayor que o igual a 370 bares.

[0190] En modalidades particularmente preferidas, los métodos de fabricación de las emulsiones de la presente invención implican las etapas de disolver la lecitina de huevo en un medio acuoso (en lugar de en aceite), la adición de la fase de aceite a la fase acuosa (en lugar de viceversa), y la homogeneización a una presión mayor que o igual

a 350 bar. Se cree que estas etapas dan lugar a emulsiones con propiedades ventajosas en términos de tamaño de partícula y la estabilidad de la emulsión.

5 [0191] En otra modalidad preferida, la emulsión se envasa en recipientes sellados, y se esteriliza, preferiblemente mediante el calentamiento a al menos 121 °C (por ejemplo, 121 °C a 123 °C) durante un tiempo de espera mínimo de 15 minutos. El programa de autoclave es preferiblemente un ciclo rotativo.

10 [0192] A continuación se provee un ejemplo detallado de un método de fabricación. El experto en la materia fácilmente entenderá que se pueden hacer diversas modificaciones y variaciones, y todavía estar dentro del alcance de la invención.

Preparación de la pre-emulsión

15 [0193] Un recipiente limpio (recipiente A) se llena a aproximadamente 15% del volumen a granel 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 sea ≤ 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,

20 [0194] a lo largo de toda la duración del proceso de fabricación de la emulsión. Se adiciona un agente osmótico al medio acuoso y se agita con un agitador magnético durante aproximadamente 3-5 minutos a aproximadamente 50 Hz. Se adiciona la lecitina a la mezcla acuosa. Opcionalmente se adicionan el agente cosurfactante y un regulador de pH, y la mezcla se agita con un mezclador de alto cizallamiento (por ejemplo, Ultra turrax) a aproximadamente 50 Hz hasta obtener una suspensión homogénea, sin surfactante visible en la superficie de la fase acuosa.

25 [0195] Fase de aceite: se adiciona aceite a un segundo recipiente (recipiente B) y la temperatura se ajusta a aproximadamente 60 °C. A continuación, se disuelve el progestágeno en el aceite caliente, mediante agitación con un agitador magnético a aproximadamente 50 Hz durante aproximadamente 10 min +/- 5 min.

30 [0196] La fase de aceite desde el recipiente B se filtra a través de un filtro de 0.2 μm y se transfiere lentamente a la fase acuosa en el recipiente A. La pre-emulsión se obtiene mediante la agitación constante a aproximadamente 50 Hz durante aproximadamente 15 min con un mezclador de alto cizallamiento (por ejemplo, Ultra Turrax) hasta que se logra una pre-emulsión visualmente homogénea.

Preparación de la emulsión

35 [0197] A continuación, la pre-emulsión se somete a unos 4 ciclos de homogeneización. Cada ciclo de homogeneización comprende una primera etapa en la que la pre-emulsión se somete a aproximadamente 400 +/- 30 bares de presión a una temperatura de aproximadamente 50-80 °C (después de intercambio de calor), y una segunda etapa en la que la pre-emulsión se somete a aproximadamente 100 +/- 30 bares de presión a una temperatura de aproximadamente 55-80 °C (después del intercambio de calor).

40 [0198] La emulsión se filtró a través de un filtro de 10 μm en un tanque de almacenamiento limpio, que contiene medio acuoso suficiente para dar un volumen de emulsión igual a aproximadamente 90% del volumen final. El medio acuoso se desgasificó 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. Opcionalmente se adiciona un regulador de pH para alcanzar un pH de 8.0- 8.8. Se puede adicionar medio acuoso adicional para llevar la emulsión a la concentración final.

Llenado

50 [0199] La emulsión se transfiere a una máquina de llenado donde se transfiere al envase y se sella, tal como en botellas de vidrio. El dispositivo de llenado se purga y se almacena con nitrógeno. Una corriente de nitrógeno es soplado en el envase antes del llenado, y durante el proceso de llenado, de manera que el contenido de oxígeno en el envase permanece ≤ 0.1 mg/L. En una modalidad preferida se adicionaron aproximadamente 255 +/- 1.5 ml de emulsión a cada unidad de envase. A continuación, los envases llenos, se someten a la evacuación. En una modalidad preferida, los envases se someten a 4 ciclos de evacuación de aire, en cada ciclo que consta 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 bares (0.40 bares absolutos). Los envases se tapan, de preferencia con un tapón de goma (por ejemplo tapones Stelmi RG6720 halobutyle).

60 [0200] La emulsión envasada se esteriliza en autoclave dentro de un tiempo de espera máximo de aproximadamente 16 horas (i.e. dentro de aproximadamente 16 horas después del llenado). El proceso de esterilización en autoclave implica el calentamiento a aproximadamente 121 °C (alrededor de 121 °C a aproximadamente 123 °C) durante un tiempo de espera mínimo de unos 15 minutos. El programa de autoclave es preferiblemente un ciclo rotativo. El proceso de autoclave puede llevarse a cabo de una a tres veces. Después de la esterilización, las botellas se

comprueban visualmente para detectar signos de gotitas de grasa libres. La emulsión se almacena de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C.

Método de tratamiento

5 [0201] Las emulsiones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía parenteral, preferiblemente por vía intravenosa o intra-arterial, a los sujetos para uso terapéutico o profiláctico. En una modalidad preferida, el sujeto es un mamífero, más preferiblemente un ser humano.

10 [0202] Las formulaciones tienen propiedades neuroprotectoras y/o neuroregenerativas. Las formulaciones son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos o condiciones del sistema nervioso. Ejemplos de trastornos y condiciones incluyen, pero no se limitan a, trastornos o condiciones del sistema nervioso central (CNS), lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, lesión leve en la cabeza, incluyendo la conmoción cerebral caracterizada por una pérdida temporal de la función cerebral, lesión cerebral pediátrica, degenerativa trastornos del CNS tales como la enfermedad de Parkinson, la demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, condiciones desmielinizantes, como la esclerosis múltiple y crónica, neuropatología diabética periférica.

15 [0203] Otros ejemplos de trastornos y condiciones incluyen condiciones neurológicas isquémicas, tales como lesiones isquémicas del CNS, accidente cerebrovascular, incluyendo un accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico y ataques isquémicos transitorios, y alteraciones neurocognitivas atribuidas al bypass cardiopulmonar durante la cirugía cardíaca, por ejemplo el síndrome post-perfusión. Otros ejemplos incluyen la afasia, trastornos del sueño y los trastornos de ansiedad, como el trastorno de estrés post-traumático.

20 [0204] Las formulaciones también son útiles para proporcionar alivio de los síntomas asociados con los trastornos enumerados 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 el tratamiento de trastornos de estrés post-traumático.

25 [0205] En una modalidad, la presente invención se refiere a métodos para tratar un sujeto mamífero con una lesión traumática del CNS, más particularmente, una lesión cerebral traumática (TBI). Los métodos comprenden el tratamiento de una lesión cerebral traumática en un sujeto mamífero mediante la administración al sujeto que lo necesite de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, de tal manera que se administre una concentración terapéuticamente eficaz del progestágeno. En una modalidad preferida, el sujeto mamífero es un ser humano. El método de la presente invención comprende la administración por vía parenteral de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, que contienen progestágeno a un sujeto que tiene una lesión traumática del CNS, 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.

30 [0206] La TBI es una lesión física al tejido cerebral que temporal o permanentemente altera la función cerebral. El diagnóstico se sospecha clínicamente y se puede confirmar por imágenes (principalmente CT). Las manifestaciones clínicas varían notablemente en gravedad y consecuencias. Las lesiones se clasifican comúnmente como abierta o cerrada. Las lesiones abiertas implican penetración en el cuero cabelludo y el cráneo. Lesiones cerradas normalmente ocurren cuando se golpea la cabeza, golpea un objeto, o se sacude violentamente, provocando la aceleración y desaceleración rápida del cerebro. Por consiguiente, las composiciones de la invención pueden usarse para tratar una TBI, incluyendo, traumas romos (i.e. 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 (i.e. viabilidad del tejido mejorada) y/o recuperación del comportamiento. La mejora se puede caracterizar como un incremento en ya sea la velocidad y/o la extensión de la recuperación anatómica y de comportamiento después de la lesión traumática del CNS. Por consiguiente, una "respuesta terapéutica positiva" incluye tanto una respuesta completa como una respuesta parcial. Varios métodos para determinar si se ha producido una respuesta terapéutica completa o parcial se discuten en detalle en las solicitudes de patente WO2006/102644, WO2006102596, y WO2008/039898.

35 [0207] Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una concentración del progestágeno que es suficiente para provocar un efecto terapéutico.

40 [0208] Por lo tanto, la concentración de un progestágeno en una dosis unitaria administrada de acuerdo con la presente invención es eficaz en el tratamiento o prevención del daño neuronal que sigue a una lesión traumática en el sistema nervioso central y por lo tanto, provoca un efecto neuroprotector. La neurodegeneración es la pérdida progresiva de neuronas en el sistema nervioso central. Como se usa en este documento, "neuroprotección" es detener y/o revertir la progresión de la neurodegeneración después de una lesión traumática del CNS. La cantidad terapéuticamente eficaz dependerá de muchos factores, incluyendo, por ejemplo, la actividad específica del

progestágeno, la gravedad y el patrón de la lesión traumática, el daño neuronal resultante, la receptividad del paciente, el peso del paciente, junto con otra variabilidad intra-persona, el modo y/o método de administración, y la formulación del progestágeno utilizado.

5 [0209] Las composiciones de emulsión que contienen progestágeno de la presente invención se pueden administrar utilizando cualquier método aceptable conocido en la técnica, incluyendo la administración por inyección intravenosa (IV), inyección intramuscular (IM), o inyección subcutánea (SC). En modalidades específicas de la invención, la composición farmacéutica que contiene progestágeno se administra mediante inyección IV. Cuando se administra por vía intravenosa, la composición farmacéutica que contiene el progestágeno puede ser administrada por infusión, durante un período de 1 a 144 horas. En algunas modalidades, la infusión del progestágeno se produce 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 modalidad preferida, la infusión del progestágeno se produce durante un período de 96 a 120 horas.

15 [0210] En una modalidad de la presente invención, la composición se administra por 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 progestágeno administrada para conseguir una dosis terapéutica efectiva es de 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, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 500 mg por kg de peso corporal o mayor. En una modalidad preferida el progestágeno se administra por vía intravenosa, en una dosis total entre 50 mg y 90 mg por kg de peso corporal.

25 [0211] El progestágeno se puede administrar 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 se puede administrar ya sea por una dosis única en la forma de una unidad de dosificación individual o de varias unidades de dosificación más pequeñas por administración múltiple de dosis subdivididas a ciertos intervalos. Las unidades de dosificación posteriores se pueden administrar en cualquier momento después de la administración inicial de tal manera que se consigue un efecto terapéutico. Por ejemplo, unidades de dosificación adicionales se pueden administrar para proteger al sujeto de la onda secundaria de edema que puede ocurrir durante los primeros días después de la lesión. En una modalidad preferida, la primera unidad de dosificación se administra a más tardar de 8 horas después de la lesión.

35 [0212] En modalidades específicas de la invención, el progestágeno se administra en un régimen de dosificación constante. Por "régimen de dosificación constante" se entiende que el progestágeno se administra en una dosis de infusión total constante por hora de progestágeno en el transcurso del tratamiento. En otras modalidades de la invención, la terapia se administra en un "régimen de dosificación de dos niveles." Por "régimen de dosificación de dos niveles" se entiende que la composición se administra durante dos períodos de tiempo de dosificación. En una modalidad, la dosis total por hora de progestágeno administrado durante el primer período de tiempo del régimen de dosificación de dos niveles es una dosis de infusión total mayor de progestágeno por hora que la dada durante el segundo período de tiempo del régimen de dosificación de dos niveles. En una modalidad específica, una dosis continua de 0.71 mg/kg/hr se administra por vía intravenosa durante el primer período de tiempo del régimen de dosificación de dos niveles, y una dosis de 0.5 mg/kg/hr se da durante el segundo período de tiempo del régimen de dosificación del progestágeno de dos niveles. En una modalidad altamente específica el primer período 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.

50 [0213] El método actual de tratamiento por lo general alcanza un nivel en suero final del progestágeno 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 modalidades específicas, el nivel en suero del progestágeno 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. La concentración del progestágeno en suero se puede determinar mediante el cálculo del área bajo la curva (AUC) en el tiempo, después de la administración IV de la composición de referencia a un sujeto, como se describe en WO006102596.

60 [0214] En modalidades adicionales de la presente invención, al menos un agente neuroprotector adicional se puede combinar con el progestágeno (ya sea como parte de la misma composición o en una composición separada) para mejorar la neuroprotección después de una lesión traumática del CNS. Tales agentes incluyen, por ejemplo, la Vitamina D, y/o los compuestos que reducen la excitotoxicidad del glutamato y mejoran la regeneración neuronal. Tales agentes se pueden seleccionar de, pero no limitar a, el grupo que comprende los factores de crecimiento. Por "factor de crecimiento" se entiende una molécula de señalización extracelular que estimula una célula a crecer o proliferar. Cuando el progestágeno se administra conjuntamente con otros agentes activos farmacéuticamente, (i.e. otros agentes neuroprotectores) concentraciones menores de progestágeno pueden ser terapéuticamente eficaces.

[0215] Habiendo descrito ahora en general esta invención, la misma se entenderá mejor por referencia a ciertos ejemplos específicos que se incluyen en el presente documento solamente para fines de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la invención, salvo que se especifique.

EJEMPLOS

Ejemplo 1- Modalidad preferida

[0216] La formulación del Ejemplo 1 es una composición de emulsión aceite al 6%, que comprende 0.2% de progesterona y 1.2% de lecitina de huevo. El fosfolípido está presente en una cantidad de 17% del aceite (peso/peso), y la proporción de la progesterona con el aceite es 1:30 (peso/peso)

Tabla I

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

[0217] La emulsión de la Tabla I se fabrica de la siguiente manera. Los componentes, las mezclas y la emulsión acabada se mantuvieron bajo gas nitrógeno, y a una temperatura de 55-60 °C, a menos que se indique lo contrario.

[0218] Se adicionaron 180L de agua para inyección (w.f.i.) a un primer recipiente, se calentó a 58 °C, mientras que se mezcla a 50 Hz y se desgasificó con nitrógeno hasta que se obtuvo una concentración de oxígeno residual de \leq 0.1 mg/L. Se adicionaron al agua 9.98 kg de glicerol (glicerol anhidro, Axelis, Austria) y se mezclaron durante 5 minutos a 50 Hz. Se adicionaron 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 adicionaron 0.81 kg de progesterona (progesterona micronizada de Proquina, México) al aceite de soja caliente, bajo agitación constante. Se adicionaron 4.77 kg de lecitina de huevo (PL90, Fresenius Kabi, Suecia) a la mezcla de glicerol-agua caliente, seguido por 0.12 kg de ácido oleico (Merck KGaA) y 470 ml de NaOH 1 M (Merck KGaA). Los contenidos del primer recipiente se agitaron con Ultra Torrax (UT) a 50 Hz hasta que se obtuvo una suspensión homogénea (aproximadamente 15 minutos).

[0219] 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 otros 15 minutos. La fase de aceite se filtró a través de un filtro de 0.2 μ m, y se transfirió lentamente en el primer recipiente (durante un período de aproximadamente 18 mins). Dos volúmenes de 5L de agua para inyección calentados a 58 °C fueron utilizados para enjuagar el segundo recipiente, antes de su adición al primer recipiente. Se adicionó un adicional de 110 mL de NaOH 1 M para llevar el pH a pH 8.0. La pre-emulsión se agitó con UT a 50 Hz, durante 15 minutos y se consiguió una pre-emulsión visualmente homogénea.

[0220] A continuación, la pre-emulsión se sometió a 4 ciclos de homogeneización cada ciclo dura alrededor de 70 mins, y cada ciclo consta de 2 pasos de homogeneización. El primer ciclo consistió en una primera etapa a 418 bares, y una segunda etapa a 108 bares. El segundo consistió en una primera etapa a 407 bares, y una segunda etapa a 103 bares. El tercer ciclo consistió en una primera etapa a 411 bares, y una segunda etapa a 102 bares. El ciclo final consistió en una primera etapa a 410 bares, y una segunda etapa a 101 bares. La temperatura de la pre-emulsión fue entre 50 °C y 67 °C inclusive hasta el final.

[0221] Se adicionaron 150 L de w.f.i. a un tanque de almacenamiento, se calentó a 27.9 °C y se desgasificó con gas nitrógeno para alcanzar una concentración de oxígeno residual de \leq 0.1 mg/L. La emulsión se filtró a través de un filtro de 10 μ m en el tanque de almacenamiento que contiene w.f.i.. La emulsión se enfrió a 27 °C, se probó, y se adicionó suficiente agua (23 L) para llevar la emulsión a la concentración final. La emulsión final se desgasificó a un contenido de oxígeno residual de \leq 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 se llenó en botellas de vidrio, y se selló, dando dosis unitarias envasadas de aproximadamente 250 ml. La cantidad de oxígeno en la emulsión se mantuvo a un nivel de \leq 0.1 mg/L durante todo el proceso de llenado, por el gaseamiento de las botellas con nitrógeno antes del llenado, y el gaseado de la emulsión y las botellas durante el llenado.

[0222] Las botellas fueron esterilizadas en autoclave en un ciclo rotatorio a 121 °C, durante un tiempo de espera de 15 minutos (la cesta con muestras girando a 4 rpm).

[0223] 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 en 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.

5

EJEMPLO 1	NO ESTERIL	ESTERILIZADO	3 SEMANAS, 60°C	4 SEMANAS, 60°C
Z-MEDIA PCS [NM]	215	214	217	220
POLI PCS	0.11	0.09	0.10	0.12
MASTERSIZER D[4,3][µM]	0.174	0.175	0.176	0.173
SPAN MASTERSIZER	1.650	1.658	1.656	1.651
UNIFORMIDAD MASTERSIZER	0.521	0.524	0.522	0.524
MASTERSIZER D(0,5) [µM]	0.147	0.148	0.149	0.146
CONTADOR COULTER % ≤ 1,5µM	99.5	99.3	100	99
CONTADOR COULTER % ≤ 5µM	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
INDICE DE PEROXIDO [MEQU/L]	0.01	0.04	0	0.2
NEFA [MEQU/L]	1	2	8	6
LPC [%]	1.9	2.8	16	13

10 [0224] Las emulsiones del Ejemplo 1 tienen una distribución del tamaño de partícula representativa de composiciones estables y seguras de administrar. Los valores Accusizer muestran que el valor de PFAT₅ está suficientemente dentro del límite de <0.05%. Los datos Mastersizer muestran que las emulsiones tienen una media baja de valores de tamaño de partícula (d (0,5)) y la mediana (D [4,3]), que son representativos de emulsiones estables.

15 [0225] Adicionalmente, los valores de tamaño de partículas no muestran ningún aumento significativo después de la esterilización por calor o almacenamiento a 60 °C, durante 3 o 4 semanas. Las composiciones de emulsión del Ejemplo 1 también muestran valores de NEFA, LPC y pH dentro de la especificación después de la esterilización y el almacenamiento.

20 **Ejemplo Comparativo 2 – Emulsiones Aceite-en-Agua que contienen progesterona**

25 [0226] La formulación de la Tabla II es una composición de emulsión aceite al 20%, en donde el fosfolípido está presente en una cantidad de 6% de aceite (peso/peso), y la progesterona está presente en una cantidad de 3% del aceite (peso/peso). La formulación en emulsión de 20% de la Tabla II se diluyó adicionalmente con solución salina o agua para producir emulsiones de aceite al 5%, que comprenden 0.26% de fosfolípidos y 0.15% de progesterona. Las 15 emulsiones al 5% producidas con solución salina no son homogéneas (i.e. de fases separadas), y las

emulsiones al 5% producidas con agua tienen una osmolalidad muy baja. Las formulaciones del ejemplo 2, por tanto, quedan fuera del alcance de las reivindicaciones de la presente invención.

Tabla II

5

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

10

A. La formulación de emulsión aceite al 20% de la Tabla II (Ejemplo 2A) fue fabricada por el siguiente método. Se calentaron 400 g de aceite de soja en un recipiente a aproximadamente 70 °C. Se adicionaron al aceite de soja 12 g de progesterona y la mezcla se agitó usando un agitador magnético. Se colocaron 400 ml de agua en un recipiente separado y se calientan a aproximadamente 70 °C. Se adicionaron 50 g de glicerol a la fase acuosa y se disolvieron mediante la mezcla de alto cizallamiento. Se adicionaron 24 g de lecitina de huevo a la solución de glicerol bajo mezcla de alto cizallamiento.

15

La fase de aceite se adicionó lentamente a la fase acuosa bajo mezcla de alto cizallamiento constante. Se adicionaron 0.6 g de oleato de sodio y la solución se mezcló adicionalmente. La pre-emulsión resultante se sometió a 4 ciclos de homogeneización a 400 bares (homogeneizador Minilab). La emulsión se dejó enfriar a 25 °C, el volumen final se ajustó a 100% (2 L), y la emulsión se agitó. La emulsión se filtró a través de un filtro de 5 µm, y se envasó en botellas de vidrio de 50 ml. Las botellas fueron esterilizadas en autoclave a 121 °C, durante un tiempo de espera de 15 minutos.

20

B. La emulsión aceite al 5% del Ejemplo 2B se hizo por dilución de 500 ml de la emulsión no tratada en autoclave del Ejemplo 2A con 1500 ml de NaCl 0.9%. Tras la dilución con el NaCl 0.9%, las emulsiones fueron de fases separadas.

25

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

EJEMPLO 2	A NO ESTÉRIL	A ESTERILIZADO	B NO ESTÉRIL	C NO ESTÉRIL	C ESTERILIZADO	C 3 SEMANAS, 60°C
Apariencia	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	FASE SEPARADA	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO
control visual	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	-	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS
Z-Media PCS (nm)	285.0	287.8	-	286.7	286.2	286.0
PCS Poly	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
MASTERSIZER UNIFORMIDAD	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 I%J (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

30

[0227] Las composiciones de la emulsión al 20% (2A) tienen un valor de PFAT₅ que supera los límites fijados por la USP, capítulo <729>. Además, las composiciones al 20% tienen unos valores de D[4,3] y d(0,5) más grandes que las composiciones de la presente invención y estos valores aumentan con el autoclave, lo que indica inestabilidad física.

35

[0228] La dilución de emulsiones de aceite al 20% del Ejemplo 2A con NaCl al 0.9% causó las emulsiones resultantes (2B) 5 con fases separadas. 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 supera con creces el valor máximo fijado por la USP, capítulo <729>. Además, los valores del tamaño medio de partícula y la mediana de los valores del tamaño de partícula son más grandes que los valores equivalentes observados para las emulsiones de acuerdo con la presente invención, y aumentan con el autoclave, lo que indica una estabilidad física pobre.

10 **Ejemplo Comparativo 3-** emulsiones de aceite-en-agua que contienen progesterona y estradiol

[0229] 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 del 3% del el aceite (peso/peso). La formulación contiene, además, 0.066% de Estradiol hemihidrato. La formulación en emulsión al 20% de la Tabla III se diluyó adicionalmente con solución salina o agua para producir emulsiones al 5% de aceite, que comprenden 0.26% de fosfolípidos y 0.15% de progesterona. Las formulaciones del ejemplo 3, quedan fuera del alcance de las reivindicaciones de la presente invención.

20 Tabla III

Material	Per 2000ml
Agua para inyección	Ad 2000 ml
Lecitina de huevo	24g
Glicerol	50g
Oleato de sodio	0.6g
Aceite de soja	400g
Progesterona	12g
Estradiol hemihidrato	1.32g

25 A. La emulsión del Ejemplo 3A se fabricó mediante el siguiente método. Se calentaron 400 g de aceite de soja en un recipiente a 70 °C. Se adicionaron 12 g de progesterona y 1.32 g de estradiol hemihidrato al aceite de soja. Las mezclas se agitaron usando un agitador magnético. Se colocaron 400 ml de agua en un recipiente separado y se calentó a 70 °C. Se adicionaron 50 g de glicerol a la fase acuosa y se disuelven mediante la mezcla de alto cizallamiento. Se adicionaron 24 g de lecitina de huevo a la solución de glicerol con mezcla de alto cizallamiento. La fase de aceite se adicionó lentamente a la fase acuosa bajo mezcla de alto cizallamiento constante. Se adicionaron 0.6 g de oleato de sodio y la solución se mezcló otra vez. La pre-emulsión resultante se sometió a 4 ciclos de homogeneización a 400 bares (homogeneizador Minilab).

30 La emulsión se dejó enfriar a 25 °C, el volumen final se ajustó a 100% (2 L), y la emulsión se agitó. La emulsión se filtró a través de un filtro de 5 µm. La emulsión se llenó en botellas de vidrio de 50 ml. Las botellas fueron esterilizadas en autoclave a 121 °C, durante un tiempo de espera de 15 minutos.

35 B. La emulsión del Ejemplo 3B fue fabricada por dilución de 500 ml de la emulsión no tratada en autoclave del Ejemplo 2A con 1500 ml de NaCl al 0.9% y agitación. Tras la dilución con el NaCl 0.9%, las emulsiones fueron de fases separadas.

EJEMPLO 3	A	A	B	C	C	C
	NO ESTÉRIL	ESTERILIZADO	NO ESTÉRIL	NO ESTÉRIL	ESTERILIZADO	3 SEMANAS, 60°C
APARIENCIA	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	FASE SEPARADA	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO
control visual	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	-	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS
RCS Z-Media [nm]	281.4	287.2	-	287.3	286.2	288.4
PCS Poly	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
MASTERSIZER SPAN	1.757	1.704	-	1.680	1.721	1.702
MASTERSIZER UNIFORMIDAD	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 C. La emulsión del Ejemplo 3C fue fabricada por dilución de 500 ml de la emulsión no tratada en autoclave del Ejemplo 3A con 1500 ml de agua para inyección y agitación. La emulsión se filtró a través de un filtro de 5 μm . La emulsión se llenó en botellas de vidrio de 50 ml. Algunas botellas fueron esterilizadas en autoclave a 121 °C, durante un tiempo de espera de 15 minutos, y posteriormente se almacenaron durante 3 o 4 semanas a 60 °C.

10 [0230] Las composiciones de emulsión al 20% tienen un valor de PFAT₅ que supera los límites fijados por la USP capítulo <729>. Además, las composiciones al 20% tienen un valores de D[4,3] y d(0,5) más grandes que las composiciones de la presente invención y estos valores aumentan con el autoclave, lo que indica inestabilidad física.

[0231] La dilución de emulsiones de aceite al 20% del Ejemplo 3A con NaCl al 0.9%, hizo que las emulsiones resultantes (3B) fueran con fases separadas.

15 [0232] La dilución de las emulsiones de aceite al 20% del Ejemplo 3A con agua para dar las emulsiones de aceite al 5% (3C) dio emulsiones homogéneas de color blanco, con una osmolalidad muy baja.

20 [0233] El análisis de las propiedades fisicoquímicas de las emulsiones 3C reveló que tienen un valor de PFAT₅ que supera con creces el valor máximo fijado por la USP capítulo <729>. Además, los valores medio del tamaño de partícula y la mediana del tamaño de partícula son más grandes que los valores equivalentes observadas para las emulsiones de acuerdo con la presente invención.

25 **Ejemplo 4 - Efecto de los fosfolípidos**

30 [0234] El siguiente ejemplo demuestra el efecto de las propiedades de las emulsiones al variar el contenido de fosfolípidos de las composiciones de emulsión. Las emulsiones de aceite al 6% de la Tabla IV se prepararon mediante el método descrito a continuación. Las emulsiones contenían 0.2% de progesterona, y, o bien 1.8%, 1.5%, 0.9%, o 0.6% de lecitina.

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 2 606 585 T3

[0235] Las emulsiones del ejemplo 4 A-D fueron preparadas por el siguiente método. Se adicionaron 600 g de aceite de soja (Fresenius Kabi, Suecia) a un recipiente y se calentó a 58 °C.

5 [0236] El aceite se mantuvo bajo una atmósfera de gas nitrógeno, mientras que se adicionaron 20 g de progesterona (progesterona micronizada de Proquina, México) al aceite de soja y se disolvieron mediante la mezcla con un agitador magnético. WFI se colocó en un segundo recipiente y se calentó a 58 °C. Se adicionaron 250 g de glicerol (glicerol anhidro, Axelis, Austria) a la fase acuosa y se disolvió mediante la mezcla de alto cizallamiento. Se adicionaron a la fase acuosa la cantidad indicada de lecitina de huevo (PL90 de Fresenius Kabi, Suecia) y 3g de oleato de sodio (Merck KGaA).

10 [0237] La fase de aceite se adicionó lentamente a la fase acuosa bajo mezcla de alto cizallamiento constante. Se adicionaron 9 ml de NaOH a la mezcla y se agitó por mezcla de alta cizalla.

15 [0238] La pre-emulsión se sometió a cuatro corridas de homogeneización, cada corrida que comprende 2 etapas. La primera etapa que consiste en 400 +/- 30 bares y la segunda etapa que consiste en 100 +/- 30 bares. La emulsión se enfrió a 20 °C, se adicionó suficiente agua para inyección para llevar el volumen final de la emulsión a 100%, y la emulsión se agitó por mezcla de alta cizalla. Cuando sea necesario, se adicionó suficiente NaOH (1M) 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 envasa en botellas de vidrio de 50 ml. Las botellas fueron esterilizadas en un ciclo rotatorio durante 15 min a 121 °C.

20 La esterilización se repitió dos veces. Las botellas se almacenaron posteriormente durante 3 o 4 semanas a 60 °C.

EJEMPLO 4A	NO ESTERIL	ESTERILIZADO 1X	ESTERILIZADO 2 X	ESTERILIZADO 3 X	3 SEMANAS, 60°C	4 SEMANAS, 60°C
Apariencia	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO
CONTROL VISUAL	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS
MASTERSIZER DI(4,3I) (µM)	0.206	0.206	0.204	0.206	0.202	0.202
MASTERSIZER SPAN	1.895	1.894	1.898	1.896	1.894	1.884
MASTERSIZER UNIFORMIDAD	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

25

EJEMPLO 4B	NO ESTERIL	ESTERILIZADO 1X	ESTERILIZADO 2 X	ESTERILIZADO 3 X	3 SEMANAS, 60°C	4 SEMANAS, 60°C
Apariencia	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO
CONTROL VISUAL	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS
MASTERSIZER DI(4.3I) (µM)	0.214	0.215	0.213	0.214	0.12	0.217
MASTERSIZER SPAN	1.908	1.909	1.917	1.913	1.914	1.899

EJEMPLO 4B	NO ESTERIL	ESTERILIZADO 1X	ESTERILIZADO 2X	ESTERILIZADO 3X	3 SEMANAS, 60°C	4 SEMANAS, 60°C
MASTERSIZER UNIFORMIDAD	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 2 606 585 T3

EJEMPLO 4C	NO ESTERIL	ESTERILIZADO 1X	ESTERILIZADO 2X	ESTERILIZADO 3X	3 SEMANAS, 60°C	4 SEMANAS, 60°C
Apariencia	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO
CONTROL VISUAL	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS
MASTERSIZER DI(4,3) (µM)	0.228	0.229	0.228	0.229	0.232	0.227
MASTERSIZER SPAN	2.065	2.059	2.069	2.066	2.041	2.069
MASTERSIZER UNIFORMIDAD	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 ESTÉRIL	ESTERILIZADO 1x	ESTERILIZADO 2 X	ESTERILIZADO 3x	3 SEMANAS, 60°C	4 SEMANAS, 60°C
Apariencia	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO
CONTROL VISUAL	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS
MASTERSIZER DI(4,3) (µM)	0.241	0.240	0.243	0.239	0.247	0.247
MASTERSIZER SPAN	2.135	2.121	2.111	2.145	2.090	2.080
MASTERSIZER UNIFORMIDAD	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

Las composiciones A-D formaron emulsiones homogéneas de color blanco con los parámetros del tamaño de partícula representativos de emulsiones seguras para administrar, estables al calor y al almacenamiento. Los valores de PFAT₅ están suficientemente dentro del rango aceptable (<0.05%). Con la disminución de contenido de lecitina, se observa una clara tendencia a aumentar los valores de stand, D[4,3] y d(0,5), indicativos de la disminución de la estabilidad física de las emulsiones.

En particular, se observa un mayor aumento en el tamaño de partícula (D[4,3], d(0,5)) en las emulsiones al 0.6% de lecitina (formulación 4D) que en las formulaciones de emulsión de lecitina superior.

Ejemplo 5 - Efecto del agente cosurfactante

[0239] El siguiente ejemplo demuestra cómo la ausencia del contenido del agente cosurfactante de composiciones de emulsión afecta a las propiedades de las emulsiones. Las emulsiones de aceite al 6% de la Tabla V se prepararon mediante el método descrito 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
NaOH (1M) Ad pH 8-8.8	500 µl

La emulsión del ejemplo 5 se preparó mediante el siguiente método. Se adicionaron 60 g de aceite de soja (Fresenius Kabi, Suecia) a un recipiente y se calentó a 72 °C. El aceite se mantuvo bajo una atmósfera de gas nitrógeno, mientras que se adicionaron al aceite de soja 2 g de progesterona (progesterona micronizada de Proquina, México) y se disolvieron mediante la mezcla con un agitador magnético. Se colocó WFI en un segundo recipiente y se calentó a 65 °C. Se adicionaron 25 g de Glicerol (glicerol anhidro, Axelis, Austria) a la fase acuosa y

se disolvieron mediante la mezcla de alto cizallamiento. Se adicionaron a la fase acuosa 12 g de lecitina de huevo (PL90 de Fresenius Kabi, Suecia). La fase de aceite se adicionó lentamente a la fase acuosa bajo mezcla de alto cizallamiento constante. La pre-emulsión se sometió a cinco corridas de homogeneización, a 600 bares. La emulsión se enfrió a 20 °C, se adicionó suficiente agua para inyección para llevar el volumen final de la emulsión a 100%, y la emulsión se agitó por mezcla de alta cizalla.

Se adicionaron 500 µl de NaOH a la mezcla para ajustar el pH de la emulsión. La emulsión se filtró a través de un filtro de 10 µm, y se envasó en botellas de vidrio de 50 ml. Las botellas fueron esterilizadas en un ciclo rotatorio, durante 15 min a 121 °C. La esterilización se repitió dos veces para las muestras sometidas a pruebas de estabilidad.

EJEMPLO 5	NO ESTERIL	ESTERILIZADO 1X	ESTERILIZADO 2X	ESTERILIZADO 3X	4 SEMANAS, 60°C
Apariencia	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO	BLANCO, HOMOGÉNEO
control visual	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS	SIN PARTÍCULAS
Mastersizer D[4,3] [µm]	0.228	0.228	0.220	0.225	0.227
MASTERSIZER SPAN	1.911	1.893	1.934	1.902	1.893

EJEMPLO 5	NO ESTERIL	ESTERILIZADO 1X	ESTERILIZADO 2X	ESTERILIZADO 3X	4 SEMANAS, 60°C
MASTERSIZER UNIFORMIDAD	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

[0240] Las composiciones de emulsión libres de agente cosurfactante produjeron emulsiones viables. Los valores de los parámetros de tamaño de partícula D[4,3], d(0,5), Span y PFAT₅ fueron ligeramente elevados con respecto a las emulsiones que contienen agente cosurfactante (Ejemplo 1).

Los siguientes párrafos numerados definen formas de realización particulares de la presente invención:

1. Composición de emulsión aceite en agua, estéril, farmacéutica, lista para usar para administración parenteral que comprende:

- 0.015 a 0.5% peso/vol, preferiblemente 0.05 a 0.4%> peso/vol. de progesterona;
- 0.5 a 10%) peso/vol. de aceite, donde el aceite comprende al menos 85% peso/peso de triglicérido;
- 0.0425 a 4.1% peso/vol, preferiblemente 0.064 a 3.4% peso/vol. de fosfolípido;
- 80- 99.4%) peso/vol. de medio acuoso;

donde la composición tiene un en el rango de osmolalidad de 200-1000 mOsm/kg.

2. Composición, según el párrafo 1, donde dicha progesterona está presente en una cantidad mayor de 1 % peso/peso del aceite, preferiblemente mayor de 1.5% peso/peso del aceite.

3. Composición, según el párrafo 1 o 2, donde el fosfolípido está presente en el rango de 6.8 - 43% del aceite, preferiblemente 8.4 - 42.5% peso/peso del aceite, más preferiblemente 12 -26 % peso/peso del aceite, aún más

preferiblemente 14-25 % peso/peso del aceite.

- 5 4. Composición, según cualquiera de los párrafos precedentes, donde dicha composición contiene 0.005-4% peso./vol. de un cosurfactante.
- 5 5. Composición del párrafo 4, donde el cosurfactante se selecciona del grupo que consiste en C12-C22 ácidos grasos, sales derivadas y/o mezclas derivadas, preferiblemente de C16-C20 ácidos grasos, sales derivadas y/o mezclas derivadas, de la forma más preferible de C18 ácidos grasos, sales derivadas y/o mezclas derivadas.
- 10 6. Composición, según el párrafo 5, donde el cosurfactante se selecciona de oleato, ácido oleico y combinaciones de los mismos, y está presente en el rango de 0.005- 0.5% peso/vol.
- 15 7. Composición, según cualquiera de los párrafos precedentes, donde dicha composición contiene un agente osmótico, preferiblemente glicerol.
- 15 Composición, según cualquiera de los párrafos precedentes, donde el aceite comprende al menos un 90%, preferiblemente, al menos un 95% de triglicéridos.
- 20 8. Composición, según cualquiera de los párrafos precedentes, donde la composición es adecuada para la administración intravenosa.
- 25 9. Composición, según cualquiera de los párrafos precedentes, donde la composición se empaqueta en un contenedor sellado bajo un espacio de aire de gas inerte.
- 25 10. Composición de cualquiera de los párrafos precedentes comprende;
- 0.15-0.25%) Peso/vol. de progesterona;
 - 5 -7 % peso/vol. de aceite;
 - 1.0-1.4% o peso/vol. de lecitina de huevo;
 - 80- 98.9% peso/vol. de agua;
- 30 donde la composición tiene un pH de 6.0-9.0.
- 35 11. Composiciones, según cualquiera de los párrafos precedentes donde la composición tiene un PFAT₅ valor de <0.05%.
- 35 12. Composición, según cualquiera de los párrafos precedentes, donde las partículas de gotita de la fase oleosa dispersa tienen un diámetro medio basado en volumen de <300nm, preferiblemente <250nm, más preferiblemente <200nm, aún más preferiblemente <185nm, de la forma más preferible <180nm.
- 40 13. Composición, según cualquiera de los párrafos precedentes, para su uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de un mamífero, dicho tratamiento comprende, la administración parenteral preferiblemente intravenosa de la emulsión farmacéutica a dicho mamífero.
- 45 14. Método de fabricación de una composición, según cualquiera de los párrafos 1-13, dicho método incluye las etapas de:
- a) combinar agua, fosfolípido y, opcionalmente, un agente osmótico para producir una composición acuosa;
 - b) combinar progesterona y aceite para producir una composición oleaginosa;
 - c) combinar la composición acuosa y la composición oleaginosa seguida de la homogeneización para formar una emulsión aceite en agua homogénea.
- 50 15. Método del párrafo 14, donde la combinación de la etapa c) se consigue añadiendo la composición oleaginosa a la composición acuosa, seguida de la homogeneización a más de o igual a 350 bares.

REIVINDICACIONES

1. Composición de emulsión aceite en agua estéril, farmacéutica, lista para su uso para la administración parenteral que comprende:
- 5 un aceite, donde el aceite comprende triglicéridos de cadena larga en una cantidad de al menos 75% (peso/peso) del aceite total;
una fase acuosa;
un progestágeno; y
un fosfolípido;
- 10 donde la relación progestágeno:aceite (peso/peso) es mayor de 1:32,
donde la composición contiene menos del 1.5% peso/peso de polietilenglicol 15-hidroxiestearato; y
donde la composición contiene menos del 2.5% (peso/vol.) de bencilo benzoato.
2. Composición de emulsión aceite en agua estéril, farmacéutica, lista para usar, según la reivindicación 1, que
- 15 comprende menos de o igual a 0,4 % (peso/vol.) de progestágeno.
3. Composición de emulsión aceite en agua estéril, farmacéutica, lista para usar, según la reivindicación 1 o 2, donde el progestágeno es progesterona.
- 20 4. Composición, de emulsión aceite en agua estéril, farmacéutica, lista para usar, según la reivindicación 1 o 2, que además comprende un cosurfactante, opcionalmente donde el cosurfactante se selecciona del grupo que consiste en oleato, ácido oleico y combinaciones de los mismos, y donde el cosurfactante está presente en una cantidad de 0.005% a 1.0% (peso/vol.).
- 25 5. Composición de emulsión aceite en agua estéril, farmacéutica, lista para usar, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicha composición comprende un agente osmótico, opcionalmente donde el agente osmótico comprende glicerol.
- 30 6. Composición de emulsión aceite en agua estéril, farmacéutica, lista para usar, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la emulsión comprende triglicéridos estructurados en una cantidad de no más de 30 % (peso/peso) de la fase oleosa total, opcionalmente no más del 10 % (peso/peso) de la fase oleosa total.
- 35 7. Composición de aceite en agua estéril, farmacéutica, lista para usar, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, el fosfolípido está presente en una cantidad en el rango de 6,8 a 43 % (peso/peso) del aceite, preferiblemente 12 a 26 % (peso/peso) del aceite, más preferiblemente 15 a 22 % (peso/peso) del aceite.
- 40 8. Composición de aceite en agua estéril, farmacéutica, lista para usar, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el aceite comprende al menos un 85 % (peso/peso) de triglicéridos, basados en el contenido de aceite total de la emulsión, preferentemente al menos el 90 % (peso/peso) de triglicéridos, más preferentemente al menos el 95 % (peso/peso) de triglicéridos, basados en el contenido de aceite total de la emulsión.
9. Composición de aceite en agua estéril, farmacéutica, lista para usar, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición no contiene ningún bencilo de benzoato.
- 45 10. Composición de aceite en agua estéril, farmacéutica, lista para usar, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la osmolalidad está entre 200 y 1000 mOsm/kg, preferiblemente 220 y 600 mOsm/kg, más preferiblemente 230 a 360 mOsm/kg.
- 50 11. Composición de aceite en agua, estéril, farmacéutica, lista para usar, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición tiene un valor PFAT₅ de ≤ 0,05%.
- 55 12. Composición de aceite en agua estéril, farmacéutica, lista para usar, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde las partículas de gotitas de la fase de aceite dispersa tienen un diámetro medio basado en un volumen de <300 nm, preferiblemente <250 nm, más preferiblemente de <200 nm, incluso más preferiblemente <185 nm, más preferiblemente <180 nm.
- 60 13. Composición, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de un mamífero, dicho tratamiento que comprende la administración por vía parenteral, preferiblemente intravenosa de la composición farmacéutica a dicho mamífero.
- 65 14. Método de fabricación de una composición, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, dicho método que comprende las etapas de:
a) combinación de agua y fosfolípido para producir una composición acuosa;
b) combinación de progestágeno y aceite para producir una composición oleosa; y
c) combinación de la composición acuosa y la composición oleosa, seguida de la homogeneización para formar una

emulsión homogénea de aceite en agua.

15. Método de la reivindicación 14, en donde la etapa c) comprende la adición de la composición oleosa a la composición acuosa y la homogeneización en mayor que o igual a 350 bares.