

"COMPOSICIONES DE PALMITATO DE VITAMINA A, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN, USOS Y MÉTODOS QUE LAS COMPONEN"

[001] La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Número 62/972,784, presentada el 11 de febrero de 2020, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia.

Campo de la Invención

[002] La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de palmitato de vitamina A; procesos para su elaboración; y los usos y métodos de tratamiento que los componen.

[003] Las composiciones proporcionadas por la presente invención pueden usarse en el tratamiento y/o profilaxis de condiciones y enfermedades causadas por deficiencia de vitamina A.

Antecedentes de la Invención

[004] La deficiencia de vitamina A puede deberse a una ingesta inadecuada, malabsorción de grasas o trastornos hepáticos. En los nacimientos prematuros, la separación temprana de la nutrición umbilical normal también da como resultado déficits críticos en una amplia gama de nutrientes y metabolitos, inclusive la vitamina A. La deficiencia afecta la inmunidad y la hematopoyesis y causa erupciones e

irregularidades oculares inducidas, por ejemplo, xeroftalmía y ceguera nocturna. El tratamiento consiste en vitamina A administrada por vía oral o, si los síntomas son graves o la malabsorción es la causa, por vía parenteral.

[005] La deficiencia primaria de vitamina A generalmente es causada por una privación dietética prolongada. Es endémica en áreas como el sur y el este de Asia, donde el arroz, desprovisto de betacaroteno, es el alimento básico. La deficiencia secundaria de vitamina A puede deberse a la disminución de la biodisponibilidad de los carotenoides provitamina A, o a la interferencia en la absorción, el almacenamiento o el transporte de la vitamina A. La interferencia en la absorción o el almacenamiento es probable en la enfermedad celíaca, fibrosis quística, insuficiencia pancreática, derivación duodenal, diarrea crónica, obstrucción del conducto biliar, giardiasis y cirrosis.

[006] La alteración de la adaptación de la vista a la oscuridad, que puede conducir a la ceguera nocturna, es un síntoma temprano de la deficiencia de vitamina A. La xeroftalmía (que es casi patognomónica) resulta de la queratinización de los ojos. Implica sequedad (xerosis) y engrosamiento de las conjuntivas y córneas. Se desarrollan placas espumosas superficiales compuestas de restos

epiteliales y secreciones en la conjuntiva bulbar expuesta (manchas de Bitot). En deficiencia avanzada, la córnea se vuelve turbia y puede desarrollar erosiones, lo que puede conducir a su destrucción (queratomalacia).

[007] Cuanto más joven es el paciente, más graves son los efectos de la deficiencia de vitamina A. El retraso del crecimiento y las infecciones son comunes entre los niños. La tasa de mortalidad puede superar el 50% en niños con deficiencia grave de vitamina A.

[008] Otras condiciones asociadas a la deficiencia de vitamina A incluyen sepsis neonatal, sepsis adquirida en hospital, sepsis por ruptura prematura de membranas, sarampión, meningitis, neumonía, enterocolitis necrosante y otras infecciones virales o bacterianas.

[009] A pesar de los avances tecnológicos, los nacimientos prematuros y sus complicaciones asociadas continúan siendo un problema importante de atención de la salud pública. Cada año, entre 10.000 y 15.000 bebés desarrollan la enfermedad pulmonar crónica (EPC) de la prematuridad, también llamada displasia broncopulmonar (DBP), (ver, por ejemplo, Bronchopulmonary Dysplasia, National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) [Internet] <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/bronchopulmonary-dylplasia>, and Strueby, L., Thebaud, B., Advances in

bronchopulmonary dysplasia, *Expert Rev Respir Med*, 2014 June 8(3); 327-38). Muchos bebés afectados requieren ventilación mecánica prolongada o soporte de oxígeno, tienen hospitalizaciones recurrentes por infecciones respiratorias y otros problemas como obstrucción persistente de las vías respiratorias y retraso en el crecimiento pulmonar distal (ver, por ejemplo, Baker, C.D., Alvira, C.M., Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration, *Curr Opin Pediatr*. 2014, June 26(3): 306-14). Contrariamente a la creencia anterior de que debido al crecimiento pulmonar compensatorio, con la edad se corregiría la DBP (ver, por ejemplo, O'Reilly, O'Reilly, M., Sozo, F., Harding, R., Impact of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on the developing lung: long-term consequences for respiratory health, *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 2013, November 40(11), 765-73), la evidencia sugiere que incluso los casos leves de displasia broncopulmonar continúan mostrando deterioro de la función pulmonar en la niñez y más allá (véase, por ejemplo, Grenough, A., et al., Lung volumes in infants who had mild to moderate bronchopulmonary dysplasia, *Eur J Pediatr*, 2005 September 164(9) 583-6). De hecho, el deterioro de la función pulmonar en bebés con displasia broncopulmonar persiste hasta la edad adulta, lo que contribuye a las enfermedades

respiratorias crónicas en adultos con la preocupación de que aquellos individuos que tuvieron displasia broncopulmonar cuando eran bebés nunca logren una función pulmonar normal (consulte, por ejemplo, Bronchopulmonary Dysplasia, National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) [Internet] <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/bronchopulmonary-dysplasia>, and Wong PM, Lees AN, Louw J, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. Eur Respir J 2008;32(2):321-8). Además, los bebés con displasia broncopulmonar también tienen problemas de crecimiento físico, retrasos neurocognitivos y disfunción cardíaca, incluida la hipertensión pulmonar (ver, por ejemplo, Cerny L, Torday JS, Rehan VK. Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: contemporary status and future outlook. Lung 2008;186(2):75-89, and Levy PT, Dioneda B, Holland MR, et al. Right ventricular function in preterm and term neonates: reference values for right ventricle areas and fractional area of change. J Am Soc Echocardiogr 2015;28(5):559-69). A pesar de todos los avances recientes en la comprensión de la fisiopatología de la displasia broncopulmonar, además de la administración de vitamina A, no existe una opción terapéutica que haya demostrado ser eficaz de manera consistente en ensayos clínicos y metaanálisis. Sin embargo, la terapia con vitamina

A en su forma actual no ha recibido una amplia aceptación clínica.

[0010] Por ejemplo, una formulación actualmente aprobada para la administración parenteral de vitamina A contiene clorobutanol como conservante (ver, por ejemplo, AQUASOL ATM, información de prescripción). Se ha sugerido que el clorobutanol no debe usarse como conservante en preparaciones inyectables destinadas a recién nacidos y niños (ver, por ejemplo, *Pharmacy in Practice*, May 2004, p. 101). Se ha implicado al clorobutanol en la producción de somnolencia en pacientes que recibieron infusiones de altas dosis de salicilamida o morfina con clorobutanol como conservante (ver, por ejemplo, Borody, T. et al., Chlorbutanol toxicity and dependence, *Med J Aust* 1979; 1: 288; y DeChristoforo, R., et al., High-dose morphine infusion complicated by chlorobutanol-induced somnolence, *Annals of Internal Medicine* 1983; 98; 335-6). También se ha notificado un tipo de reacción de hipersensibilidad celular retardada al clorobutanol utilizado para conservar la heparina cuando se administra por inyección subcutánea (véase, por ejemplo, Dux, S., et al., Hypersensitivity reaction to chlorbutanol-preserved heparin, *Lancet* 1981; 1: 149).

[0011] En consecuencia, refinar la terapia con vitamina A para un uso clínico generalizado sería un paso importante

en la prevención de la DBP, con implicaciones clínicas, económicas y sociales.

[0012] En los bebés prematuros, la vitamina A juega un papel importante en la maduración y el desarrollo de los pulmones. La deficiencia de vitamina A (DVA) se ha implicado en el desarrollo de DBP en esta frágil población, particularmente dado que el feto humano acumula vitamina A principalmente en el tercer trimestre del embarazo. El mecanismo de transporte de vitamina A a través de la placenta, su regulación y las reservas fetales han sido objeto de investigación durante las últimas cuatro décadas. Los bebés prematuros tienen reservas hepáticas reducidas de éster de retinilo (ver, por ejemplo, Mactier H, Weaver LT. Vitamin A and preterm infants: what we know, what we don't know, and what we need to know. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 2005;90(2):F103-8). En el plasma, la vitamina A se une a una proteína transportadora específica, la proteína fijadora de retinol (PFR), y el complejo resultante se compleja aún más con la transtiretina (ver, por ejemplo, Mactier H, Weaver LT. Vitamin A and preterm infants: what we know, what we don't know, and what we need to know. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 2005;90(2):F103-8). Los bebés prematuros tienen concentraciones más bajas de PFR en plasma que los

bebés a término, y la mayoría de los bebés prematuros tienen concentraciones bajas de vitamina A en plasma y relaciones molares bajas de retinol/PFR en plasma, lo que indica que tienen deficiencia de vitamina A (ver, por ejemplo, Shenai JP, Rush MG, Stahlman MT, Chytil F. Plasma retinol-binding protein response to vitamin A administration in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1990;116(4):607-14). Los recién nacidos prematuros con concentraciones de vitamina A inferiores a 200 µg/L (0,70 µmol/L) se han considerado deficientes, y las concentraciones inferiores a 100 µg/L son indicativas de una deficiencia grave y reservas hepáticas agotadas (ver, por ejemplo, Greene HL, Phillips BL, Franck L, et al. Persistently low blood retinol levels during and after parenteral feeding of very low birth weight infants: examination of losses into intravenous administration sets and a method of prevention by addition to a lipid emulsion. Pediatrics 1987;79(6):894-900, y Shenai JP, Rush MG, Stahlman MT, Chytil F. Plasma retinol-binding protein response to vitamin A administration in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1990;116(4):607-14). Tanto la respuesta de la PFR en plasma como el aumento relativo de la concentración de retinol en plasma después de la administración intramuscular (IM) de vitamina A se han descrito como pruebas útiles para evaluar

el estado funcional de la vitamina A (Zachman RD, Samuels DP, Brand JM, Winston JF, Pi JT. Use of the intramuscular relative-dose-response test to predict bronchopulmonary dysplasia in premature infants. Am J Clin Nutr 1996;63(1):123-9).

[0013] Se ha demostrado que la vitamina A desempeña un papel fundamental en el desarrollo pulmonar, y se ha postulado que la DVA predispone o contribuye a la displasia broncopulmonar o la nefropatía crónica en estos lactantes de bajo peso al nacer (ver, por ejemplo, Chytil F. The lungs and vitamin A. Am J Physiol 1992;262(5 Pt 1):L517-527; Shenai JP, Chytil F, Parker RA, Stahlman MT. Vitamin A status and airway infection in mechanically ventilated very-low-birth-weight neonates. Pediatr Pulmonol 1995;19(5):256-61; Hustead VA, Gutcher GR, Anderson SA, Zachman RD. Relationship of vitamin A (retinol) status to lung disease in the preterm infant. J Pediatr 1984;105(4):610-5; y Shenai JP, Chytil F, Stahlman MT. Vitamin A status of neonates with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Res 1985;19(2):185-8). De hecho, dos estudios anteriores informaron que los bebés con muy bajo peso al nacer que desarrollaron EPC tenían concentraciones más bajas de vitamina A que los bebés similares sin EPC (ver, por ejemplo, Hustead VA, Gutcher GR, Anderson SA, Zachman RD. Relationship of vitamin A (retinol) status to lung disease in

the preterm infant. J Pediatr 1984;105(4):610-5; y Shenai JP, Chytil F, Stahlman MT. Vitamin A status of neonates with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Res 1985;19(2):185-8).

Los estudios preclínicos respaldan aún más la contribución de las concentraciones bajas de vitamina A en plasma y tejidos al desarrollo de DBP/EPC en bebés prematuros. Se ha demostrado que el DVA en animales de laboratorio produce una secuencia de cambios histopatológicos en el epitelio de las vías respiratorias, incluidos traqueobroquiolitos necrotizantes y metaplasia escamosa (ver, por ejemplo, Lancillotti F, Darwiche N, Celli G, De Luca LM. Retinoid status and the control of keratin expression and adhesion during the histogenesis of squamous metaplasia of tracheal epithelium. Cancer Res 1992;52(22):6144-52 y Baybutt RC, Hu L, Molteni A. Vitamin A deficiency injures lung and liver parenchyma and impairs function of rat type II pneumocytes. J Nutr 2000;130(5):1159-65), que puede revertirse mediante la restauración del estado adecuado de vitamina A (ver, por ejemplo, Hind M, Maden M. Retinoic acid induces alveolar regeneration in the adult mouse lung. Eur Respir J 2004;23(1):20-7). Se observan cambios similares en bebés ventilados con lesión pulmonar neonatal crónica y que tienen deficiencia de vitamina A (ver, por ejemplo, Hustead VA, Gutcher GR, Anderson SA, Zachman RD. Relationship of vitamin

A (retinol) status to lung disease in the preterm infant. J Pediatr 1984;105(4):610-5).

[0014] La suplementación con vitamina A facilita la cicatrización y la recuperación de una lesión pulmonar y se ha demostrado que reduce la incidencia de DBP/EPC en bebés prematuros (ver, por ejemplo, Guimarães H, Guedes MB, Rocha G, Tomé T, Albino-Teixeira A. Vitamin A in prevention of bronchopulmonary dysplasia. Curr Pharm Des 2012;18(21):3101-13; Tropea K, Christou H. Current pharmacologic approaches for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. Int J Pediatr 2012;2012:598606; y Young TE. Nutritional support and bronchopulmonary dysplasia. Journal of Perinatology 2007;27:S75-8). Por lo tanto, hay pruebas convincentes que respaldan que la suplementación con vitamina A puede prevenir la DBP/EPC y tratar los procesos subyacentes de la enfermedad progresiva que comienzan entre horas y días después del nacimiento. Estos procesos subyacentes conducen a las manifestaciones clínicas que dan como resultado el diagnóstico de DBP, definida históricamente o según la definición actual de DBP de los NIH (necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas posteriores a la edad menstrual (PMA Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. Pediatrics

2005;116(6):1353-60), este último incluye una subclasificación de gravedad basada en las diferentes necesidades de oxígeno suplementario o soporte ventilatorio).

[0015] Se ha demostrado que la dosificación oral de vitamina A es insuficiente, porque los recién nacidos prematuros, especialmente los de muy bajo peso al nacer, inicialmente son muy intolerantes a la alimentación enteral, y la absorción de vitamina A por el intestino inmaduro es generalmente deficiente (ver, por ejemplo, Rush MG, Shenal JP, Parker RA, Chytil F. Intramuscular versus enteral vitamin A supplementation in very low birth weight neonates. The Journal of Pediatrics 1994;125(3):458-62). Para los bebés prematuros que no pueden tolerar la alimentación oral, generalmente se necesita nutrición parenteral total (NPT) para proporcionar nutrición. A pesar de la adición de preparaciones multivitamínicas que contienen retinol (o equivalente) a la NPT, se producen pérdidas significativas en la vitamina A administrada, que se supone que se deben a la fotodegradación de la vitamina A y/o a la adsorción en el tubo intravenoso.

[0016] La monoterapia con vitamina A intramuscular ha sido ampliamente evaluada, no solo como suplemento en DAV en bebés prematuros, con una serie de estudios que destacan particularmente la dosificación de vitamina A para la

prevención y el tratamiento de DBP/EPC (ver, por ejemplo, Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. Vitamin A Supplementation for Extremely-Low-Birth-Weight Infants. New England Journal of Medicine 1999;340(25):1962-8; Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2016. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000501.pub4/abstract>; Kennedy KA, Cotten CM, Watterberg KL, Carlo WA. Prevention and management of bronchopulmonary dysplasia: Lessons learned from the neonatal research network. Seminars in Perinatology 2016;40(6):348-55; y Couroucli XI, Placencia JL, Cates LA, Suresh GK. Should we still use vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia? J Perinatol 2016;36(8):581-5).

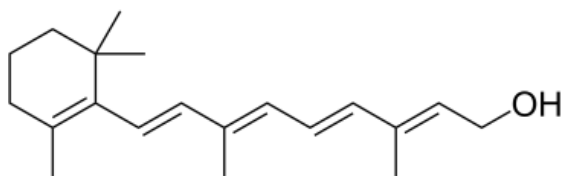
Compendio de la Invención

[0017] La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende palmitato de vitamina A, un tensioactivo y agua y, preferentemente, que es adecuada para administración oral y/o parenteral. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas preparadas mediante procesos según la presente invención, junto con dichos procesos. La invención proporciona además métodos de

tratamiento que comprenden la administración de estas composiciones farmacéuticas y los usos de estas composiciones farmacéuticas.

Descripción Detallada de la Invención

[0018] El palmitato de vitamina A es el éster de palmitato de retinol. El retinol tiene la siguiente estructura:



[0019] Cabe señalar que esta estructura representa la forma "totalmente trans" de retinol, que es la forma habitual de vitamina A utilizada terapéuticamente. Existe una variedad de otras formas que contienen uno o más enlaces cis u otras alteraciones en la configuración de todos los enlaces trans, incluidos, por ejemplo, 13-cis-retinol (también conocido como isotretinoína), 9-cis-retinol, 9,13- dicis-retinol y 3,4-didehidroretinol.

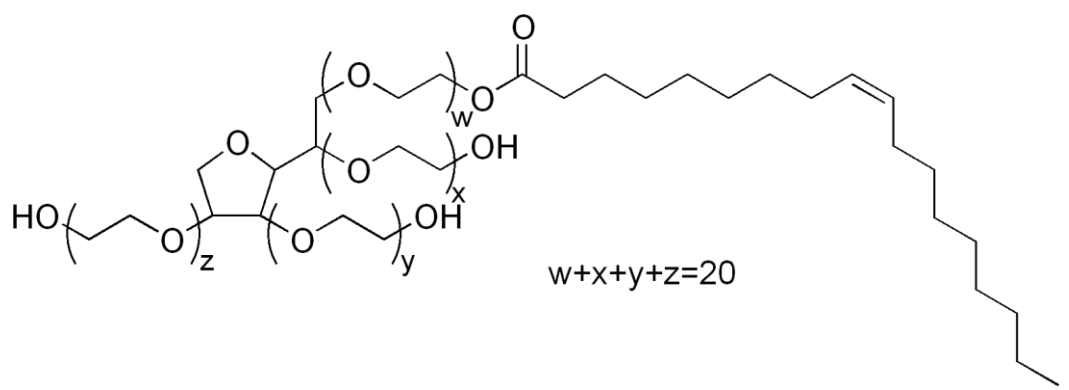
[0020] Los tensioactivos para usar según la presente

invención incluyen, entre otros, polisorbato 20 (por ejemplo, Tween® 20), polisorbato 60 (por ejemplo, Tween® 60), polisorbato 80 (por ejemplo, Tween® 80), alcohol estearílico, un polietileno derivado de glicol de aceite de ricino hidrogenado (por ejemplo, Cremophor® RH 40), un derivado de polietilenglicol de aceite de ricino hidrogenado, por ejemplo, Cremophor® RH 60), monolaurato de sorbitán (por ejemplo, Span® 20), monopalmitato de sorbitán (por ejemplo, Span® 40), monoestearato de sorbitán (por ejemplo, Span® 60), éter oleílico de polioxietileno (20) (por ejemplo, Brij® 020), éter cetílico de polioxietileno (20) (por ejemplo, Brij® 58), éter cetílico de polioxietileno (10) (por ejemplo, Brij® C10), éter oleílico de polioxietileno (10) (por ejemplo, Brij® O10), éter estearílico de polioxietileno (100) (por ejemplo, Brij® S100), éter estearílico de polioxietileno (10) (por ejemplo, Brij® S10), éter estearílico de polioxietileno (20) éter (por ejemplo Brij® S20), polioxietileno (4) lauril éter (por ejemplo mple Brij® L4), polioxietileno (20) éter cetílico (por ejemplo, Brij® 93), polioxietileno (2) éter cetílico (por ejemplo, Brij® S2), caprilocaproil polioxil-8 glicérido (por ejemplo, Labrasol®), polietilenglicol (20) estearato (por ejemplo, Myrj™ 49), estearato de polietilenglicol (40) (por ejemplo, Myrj™ S40), estearato de polietilenglicol (100) (por ejemplo, Myrj™

S100), estearato de polietilenglicol (8) (por ejemplo, Myrj™ S8), y estearato de polioxilo 40 (por ejemplo, Myrj™ 52), y mezclas de los mismos.

[0021] En una realización de la presente invención, el tensioactivo es polisorbato 80.

[0022] El polisorbato 80 (polioxietileno (20) monooleato de sorbitán), tiene la siguiente estructura general:



[0023] Con respecto al contenido de ácidos grasos del polisorbato 80, la Farmacopea de los Estados Unidos y otros formularios nacionales indican que el criterio aceptable para el contenido de ácido oleico en ácidos grasos es del 58% o más. Pueden estar presentes otros ácidos grasos, por ejemplo, ácido mirístico con criterios de aceptación de hasta el 5,0%, ácido palmítico hasta el 16,0%, ácido esteárico hasta el 6,0%, ácido linoleico hasta el 18,0% y ácido linolénico hasta el 4,0%.

[0024] El polisorbato 80 al nivel de pureza aceptable

según la USP se puede usar en las composiciones de la presente invención, al igual que las formulaciones de polisorbato 80 a niveles más altos de pureza, por ejemplo, entre el 85% y el 100% de ácido oleico (por ejemplo, Super-Refined™ Polysorbate disponible de Croda) y más del 98% de ácido oleico (por ejemplo, Polysorbate 80 (HX2)[™] disponible de NOF).

Inversión de Fase

[0025] La inversión de fase se refiere a un fenómeno que ocurre cuando se agrega suficiente agua o un medio acuoso a una mezcla principalmente aceitosa y, al agitarla, pasa a ser una emulsión de aceite en agua, o de manera similar, cuando se agrega aceite a una solución principalmente acuosa. dando como resultado una emulsión de agua en aceite. El proceso de inversión de fase puede conducir a la formación de gotitas finamente dispersas en una fase continua. El proceso se ve fuertemente afectado por el método de preparación y puede ocurrir una distribución de tamaño de gota muy diferente. El tamaño de las gotas también está relacionado con la estabilidad del producto. Hay una variedad de fenómenos que actúan para influir en la morfología del sistema y, finalmente, conducen a una separación de fases no deseada, incluida la coalescencia (dos gotas se fusionan en una), la colisión, la formación de crema y la sedimentación,

y la reorganización de las gotas inducida por el flujo. Se sabe, por ejemplo, que las emulsiones de aceite en agua son inestables debido a la formación de crema que se vuelve significativa cuando el radio de gota es mayor a $0.5\ \mu\text{m}$ (Ver, por ejemplo, Preziosi, V., et al., *Chemical Engineering Transactions*; Vol. 32, 2013, pp.1585-1590). El principal mecanismo responsable del aumento del tamaño de las gotas es la coalescencia, que puede inhibirse mediante el uso de tensioactivos. La inversión de fase, es decir, el fenómeno por el cual la fase dispersa se convierte en la fase continua (dominante) y viceversa, es una vía útil para producir emulsiones formadas por gotas muy finas. Esto puede lograrse, por ejemplo, cambiando la temperatura del sistema, cambiando la fracción de volumen de las fases, imponiendo condiciones particulares de agitación y condiciones particulares de mezclado.

[0026] Las composiciones de la presente invención y los procesos mediante los cuales se preparan son el resultado de la combinación inesperada de condiciones de preparación que facilitan la formación de composiciones estables que tienen propiedades deseables para uso farmacéutico.

Micelas

[0027] Por 'micela' se entiende un conjunto de moléculas, generalmente de la clase conocida como detergentes

o moléculas anfipáticas similares que tienen características tanto hidrofóbicas como hidrofílicas, que forman una esfera u otras formas compactas con la superficie exterior compuesta por una monocapa del detergente. moléculas, que en soluciones acuosas se forman con las porciones hidrofílicas hacia afuera y las porciones hidrofóbicas hacia adentro. Las porciones hidrófilas del detergente interactúan con el agua, facilitando una situación en la que las micelas se dispersan o disuelven de manera estable en medios acuosos. El núcleo hidrofóbico de las micelas es útil para interactuar con otras moléculas hidrofóbicas, proporcionando un entorno hidrofóbico dentro del cual estas otras moléculas hidrofóbicas, como en el caso del palmitato de vitamina A insoluble en agua, pueden disolverse en grasa dentro de las micelas, y debido a la superficie hidrofílica de las micelas, estas moléculas hidrofóbicas que de otro modo serían insolubles en agua se facilitan para ser miscibles en soluciones acuosas.

[0028] Las micelas suelen ser pequeñas y, cuando tienen una densidad similar a la del agua, pueden permanecer disueltas indefinidamente. Tal miscibilidad permanente es una característica preferida de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

[0029] El tamaño de la micela se puede determinar mediante métodos conocidos en la técnica. La inspección

visual se puede utilizar, en primera instancia, para determinar la claridad visual. La cuantificación de la dispersión de la luz, por ejemplo, a 400 nm, y mediante la dispersión dinámica de la luz (DDL) se puede utilizar para evaluar directamente los radios de las micelas y la distribución de tamaños.

Definiciones

[0030] Por "ácido farmacéuticamente aceptable" se entiende ácidos que no son indeseables biológicamente o de otro modo en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los ácidos farmacéuticamente aceptables pueden ser ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido tartárico y similares.

[0031] Por "base farmacéuticamente aceptable" se entiende bases que no son indeseables biológicamente o de otro modo en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de

potasio, histidina, arginina y lisina.

[0032] Por "cantidad terapéuticamente eficaz", "dosis terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" se entiende una cantidad de palmitato de vitamina A, como se describe para esta invención, que tiene un efecto terapéutico, es decir, una cantidad que alivia en cierta medida, o previene uno o más síntomas de deficiencia de vitamina A. Las dosis de palmitato de vitamina A que son útiles en el tratamiento son cantidades terapéuticamente eficaces. Por lo tanto, como se usa en este documento, una cantidad terapéuticamente efectiva significa aquellas cantidades de palmitato de vitamina A que producen el efecto terapéutico deseado según lo juzgado por los resultados de ensayos clínicos y/o estudios en animales modelo, o que se ha demostrado que son efectivos en la práctica médica de rutina para beneficiar un paciente.

[0033] Por "administración parenteral" se entienden vías de administración conocidas por los expertos en la materia, e incluyen la administración subcutánea, la administración intraperitoneal, la administración intravenosa, la administración intradérmica y la administración intramuscular.

[0034] Por "adecuado para la administración parenteral" se entiende que la composición farmacéutica de la presente

invención cumple con los estándares de calidad conocidos por los expertos en la técnica que se encuentran, por ejemplo, en la Farmacopea de los Estados Unidos, la Farmacopea Europea y la Farmacopea Japonesa. Dichos estándares incluyen, por ejemplo, que la composición sea estéril y libre de pirógenos, que sea transparente o prácticamente exenta de partículas visibles, y también libre de partículas subvisibles como lo exigen estas farmacopeas, y que no haya evidencia de fase. separación o formación de agregados.

[0035] La cantidad de palmitato de vitamina A y la dosis diaria pueden ser determinadas de forma rutinaria por un experto en la técnica, y variarán dependiendo de varios factores, tales como la altura, el peso, el sexo, la edad y el historial médico del paciente. Para tratamientos profilácticos, una cantidad terapéuticamente efectiva es aquella cantidad que sería efectiva para prevenir una condición causada por la deficiencia de vitamina A.

[0036] "Tratar", "tratamiento" o "tratando", como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de una composición farmacéutica con fines profilácticos y/o terapéuticos.

[0037] El término "tratamiento profiláctico" o "profilaxis" se refiere al tratamiento de un paciente que no tiene síntomas de una condición o condiciones causadas por la

deficiencia de vitamina A, pero que es susceptible o está en riesgo de padecer tal condición o condiciones. El término "tratamiento terapéutico" se refiere a la administración de tratamiento a un paciente que ya padece una condición o condiciones causadas por la deficiencia de vitamina A. Por lo tanto, en realizaciones preferidas, el tratamiento es la administración a un mamífero (ya sea con fines terapéuticos o profilácticos) de cantidades profiláctica y/o terapéuticamente efectivas de palmitato de vitamina A.

[0038] Por "estado intermedio homogéneo" se entiende una mezcla en o cerca del punto de inversión de agua en aceite, aceite en agua.

[0039] El término "sustancialmente todo" se refiere a una cantidad del 95% o más.

[0040] El término "paciente" como se usa en el presente documento se refiere a un mamífero, preferiblemente a un ser humano.

Composiciones Farmacéuticas

[0041] La preparación de las composiciones de la presente invención ocurre generalmente en un proceso de dos etapas. El primero es una introducción lenta y controlada de agua, o agua tibia, a una premezcla calentada de palmitato de vitamina A y un tensioactivo, o una mezcla de tensioactivos. La segunda es una adición final de agua a temperaturas más

bajas seguida de la medición del pH y el ajuste del pH si es necesario. A continuación, se realiza la esterilización por filtración, seguido del embalaje adecuado.

[0042] Para comenzar, el objetivo, el volumen completo de agua se dispensa en un recipiente, seguido de nitrógeno burbujeante a través del agua para purgar el oxígeno disuelto. Cabe señalar que el palmitato de vitamina A es sensible tanto al oxígeno como a la luz. Las operaciones se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte, libre de oxígeno y bajo condiciones de restricción de luz. El palmitato de vitamina A se precalienta, se mide la cantidad necesaria y se añade a un recipiente que contiene la cantidad necesaria de tensioactivo o una mezcla de tensioactivos. Esto se agita suavemente, para evitar la formación de burbujas dentro de la mezcla, y se agrega lentamente a la mezcla una porción de la cantidad final de agua. Después de agitar durante un tiempo apropiado, el material alcanza un punto de inversión de aceite en agua, agua en aceite, a veces también denominado estado de cristal líquido.

[0043] El recipiente se enfría y el agua restante (excepto aproximadamente el 5% o menos del agua restante que puede reservarse para formar una solución o soluciones de un ácido y/o base apropiado) se agrega como un bolo único y se continúa agitando., para formar un líquido transparente de

color ámbar. En este punto se ajusta el pH, si se desea, mediante la adición de un ácido o base apropiado, o una solución o soluciones de un ácido o base apropiado. El pH objetivo de un producto farmacéutico típico está entre pH 7,0 y 7,5.

[0044] El material puede esterilizarse por filtración, por ejemplo, a través de un filtro de 0,22 micras o de 0,10 micras. Estos filtros incluyen membranas de nitrocelulosa u otro material en el que el tamaño de los poros se puede controlar de forma reproducible y que generalmente son inertes para que el material de la membrana no altere el contenido químico del filtrado.

[0045] Cabe señalar que el envasado, por ejemplo, viales para inyección parenteral, debe prepararse de manera que el espacio de cabeza por encima de la composición de la presente invención sea principalmente nitrógeno u otro gas empobrecido en oxígeno.

Uso en Tratamiento y/o Profilaxis

[0046] Las composiciones farmacéuticas según la presente invención están destinadas al uso en el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos por deficiencia de vitamina A. Dichos trastornos por deficiencia incluyen, entre otros, displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro, sepsis neonatal, sepsis hospitalaria, sepsis por ruptura prematura

de membranas, sarampión, meningitis, neumonía, enterocolitis necrosante y otras infecciones virales o bacterianas.

Dosificación de Palmitato de Vitamina A

[0047] Un experto en la materia puede determinar rutinariamente la cantidad de palmitato de vitamina A, la frecuencia de administración y la duración de un curso de tratamiento dado, y variará, dependiendo de varios factores, que pueden incluir la altura del paciente, peso, sexo, edad e historial médico. Para tratamientos profilácticos, la dosificación y el régimen serían aquellos que previenen el desarrollo de un trastorno por deficiencia de vitamina A.

[0048] La cantidad de palmitato de vitamina A puede expresarse en unidades USP, unidades internacionales o como peso de palmitato de vitamina A. Una unidad USP equivale a una unidad internacional y equivale a 0,3 mcg de retinol.

[0049] Los ejemplos de dosificación incluyen inyección intramuscular de 100.000 unidades diarias durante tres días, seguida de 50.000 unidades diarias durante dos semanas para adultos; 17.500 a 35.000 Unidades diarias durante 10 días para pacientes pediátricos de 1 a 8 años; y de 7.500 a 15.000 unidades diarias durante diez días para lactantes. Para la prevención de la displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros, un curso típico es de 5.000 unidades por inyección intramuscular, 3 veces por semana, durante 4

semanas.

[0050] En consecuencia, en una realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende entre el 0,03% (p/p) y el 4,0% (p/p) de palmitato de vitamina A, un peso de un tensioactivo que es 4,0 veces o más del peso del palmitato de vitamina A contenido en la composición, en el que el resto de la composición comprende agua y, opcionalmente, en el que el pH se ha ajustado entre pH 7,0 y pH 7,5 mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y/o un compuesto farmacéuticamente aceptable. base, y en el que la composición está compuesta de partículas que tienen caras exteriores, compuestas por la porción hidrofílica de las moléculas de tensioactivo, que interactúan con el agua y porciones internas que son hidrofóbicas, que comprenden la porción hidrofóbica de las moléculas de tensioactivo y sustancialmente todo el palmitato de vitamina A introducido en la composición.

[0051] En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende entre el 0,03% (p/p) y el 4,0% (p/p) de palmitato de vitamina A, un peso de un tensioactivo que está entre 4,0 veces y 5,0 veces el peso del palmitato de vitamina A contenido en la composición, en el que el resto de la composición comprende

agua y, opcionalmente, en el que el pH se ha ajustado a un pH farmacéuticamente apropiado mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y/o una base farmacéuticamente aceptable, y en el que la composición está compuesta de partículas que tienen caras exteriores, compuestas por la porción hidrofílica de las moléculas de tensioactivo, que interactúan con el agua y porciones internas que son hidrofóbicas, que comprenden la porción hidrofóbica de las moléculas de tensioactivo y sustancialmente todo el palmitato de vitamina A introducido en la composición. En una realización adicional, el tensioactivo se selecciona de polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, alcohol estearílico, un derivado de polietilenglicol de aceite de ricino hidrogenado, un derivado de polietilenglicol de aceite de ricino hidrogenado, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, éter oleílico de polioxietileno (20), éter cetílico de polioxietileno (20), éter cetílico de polioxietileno (10), éter oleílico de polioxietileno (10), éter estearílico de polioxietileno (100), éter estearílico de polioxietileno (10), polioxietileno (20) éter estearílico, polioxietileno (4) éter laurílico, polioxietileno (20) éter cetílico, polioxietileno (2) éter cetílico, caprilcaproil polioxil-8 glicérido, polietilenglicol (20) estearato, polietilenglicol (40)

estearato, polietileno glicol, estearato de polietilenglicol (8) y estearato de polioxilo 40, y mezclas de los mismos.

[0052] En otra realización de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende entre el 0,03% (p/p) y el 4,0% (p/p) de palmitato de vitamina A, un peso de polisorbato 80 que es entre 4,0 veces y 5,0 veces el peso del palmitato de vitamina A contenido en la composición, en el que el resto de la composición comprende agua y, opcionalmente, en el que el pH se ha ajustado a un pH farmacéuticamente apropiado mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y/o una base farmacéuticamente aceptable, y en el que la composición está compuesta de partículas que tienen caras externas, compuestas por la porción hidrofílica de las moléculas de polisorbato 80, que interactúan con el agua y porciones internas que son hidrofóbicas, que comprenden la porción hidrofóbica de las moléculas de polisorbato 80 y sustancialmente todo el palmitato de vitamina A introducido en la composición. En otra realización de la presente invención, el pH farmacéuticamente apropiado está entre 7,0 y 7,5. En otra realización, las partículas formadas por palmitato de vitamina A y polisorbato 80 están en configuración de micelas que tienen un diámetro inferior o igual a 500 nm. En otra realización, las micelas tienen un diámetro inferior o igual

a 250 nm. En otra realización, las micelas tienen un diámetro inferior o igual a 100 nm. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende entre el 0,3% y el 3,0% de palmitato de vitamina A. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende entre el 2,5% y el 3,0% de palmitato de vitamina A. En otra realización, el contenido de ácidos grasos del polisorbato 80 está entre el 58% y el 100% de ácido oleico. En otra realización, el contenido de ácidos grasos del polisorbato 80 está entre el 85% y el 100% de ácido oleico. En otra forma de realización de la presente invención, el contenido de ácidos grasos del polisorbato 80 es superior o igual al 98% de ácido oleico. En otra realización de la presente invención, el ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido láctico y ácido tartárico. En otra realización, la base farmacéuticamente aceptable se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, histidina, arginina y lisina. En otra realización, el ácido

farmacéuticamente aceptable es ácido cítrico y la base farmacéuticamente aceptable es hidróxido de sodio. En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica en la que la composición es adecuada para la administración parenteral. En otra realización de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno por vitamina A, en un paciente que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la presente invención. En una realización adicional, el trastorno de vitamina A se selecciona de sepsis neonatal, sepsis adquirida en el hospital, sepsis por ruptura prematura de membranas, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, sarampión, meningitis, neumonía, enterocolitis necrotizante, una infección viral y una infección bacteriana., y una combinación de tales trastornos. En otra realización, un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A, en un paciente que lo necesita, comprende la administración oral o parenteral de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica adecuada para administración oral o parenteral según la presente invención. En una realización adicional, el paciente es un ser humano nacido prematuramente o un recién nacido. En una realización adicional, el trastorno por

deficiencia de vitamina A es displasia broncopulmonar o retinopatía del prematuro. En otra realización, el trastorno por deficiencia de vitamina A es la displasia broncopulmonar. En una realización adicional de la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención es para uso en el tratamiento o profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A en un paciente que lo necesite. En una realización adicional, el trastorno de vitamina A se selecciona de sepsis neonatal, sepsis adquirida en el hospital, sepsis por ruptura prematura de membranas, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, sarampión, meningitis, neumonía, enterocolitis necrotizante, una infección viral y una infección bacteriana., y una combinación de tales trastornos. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A en el que el paciente es un ser humano nacido prematuramente o un recién nacido. En una realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento o profilaxis de displasia broncopulmonar o retinopatía del prematuro. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica para usar en el tratamiento o la profilaxis de la displasia broncopulmonar.

[0053] En otra realización de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que se prepara mediante un proceso que comprende los siguientes pasos:

(1) preparación de una mezcla combinando palmitato de vitamina A y 4 a 5 veces el peso de palmitato de vitamina A de un tensioactivo;

(2) calentamiento de la mezcla resultante del paso (1) a una temperatura de entre 40°C y 70°C, y agitar hasta homogeneidad;

(3) adición de agua que ha sido calentada a una temperatura de entre 40°C y 70°C en una cantidad de entre el 20% y el 80% del peso de la mezcla del paso (1), con agitación, durante un período de tiempo de entre 5 y 90 minutos para dar un estado intermedio homogéneo;

(4) enfriamiento de la mezcla del paso (3) a una temperatura de entre 15°C y 40°C;

(5) adición de agua como bolo en una cantidad de aproximadamente el 95% o más de esta cantidad para lograr la concentración final apropiada de palmitato de vitamina A, seguido de agitación entre 5 minutos y 6 horas para obtener una mezcla estable que comprende el tamaño de micela apropiado;

(6) ajuste del pH de la mezcla del paso (5), si es necesario, a un pH farmacéuticamente aceptable mediante la

adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y/o una base farmacéuticamente aceptable, o una solución o soluciones del ácido y/o base y/o adición de agua, dando como resultado la concentración final apropiada de palmitato de vitamina A; y

(7) esterilización de la mezcla del paso (6) por filtración a través de un filtro que tiene un tamaño de poro de entre 0,1 micras y 0,22 micras.

En una realización adicional, el tensioactivo se selecciona de polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, alcohol estearílico, un derivado de polietilenglicol de aceite de ricino hidrogenado, un derivado de polietilenglicol de aceite de ricino hidrogenado, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, éter oleílico de polioxietileno (20), éter cetílico de polioxietileno (20), éter cetílico de polioxietileno (10), éter oleílico de polioxietileno (10), éter estearílico de polioxietileno (100), éter estearílico de polioxietileno (10), polioxietileno (20) éter estearílico, polioxietileno (4) éter laurílico, polioxietileno (20) éter cetílico, polioxietileno (2) éter cetílico, caprilocaproil polioxil-8 glicérido, polietilenglicol (20) estearato, polietilenglicol (40) estearato, polietileno glicol, estearato de polietilenglicol (8) y estearato de polioxilo 40, y mezclas de los mismos.

[0054] En otra realización de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que se prepara mediante un proceso que comprende los siguientes pasos:

(1) preparación de una mezcla combinando palmitato de vitamina A y 4 a 5 veces el peso de palmitato de vitamina A de polisorbato 80;

(2) calentamiento de la mezcla resultante del paso (1) a una temperatura de entre 40°C y 70°C, y agitar hasta homogeneidad;

(3) adición de agua que ha sido calentada a una temperatura de entre 40°C y 70°C en una cantidad de entre el 20% y el 80% del peso de la mezcla del paso (1), con agitación, durante un período de tiempo de entre 5 y 90 minutos para dar un estado intermedio homogéneo;

(4) enfriamiento de la mezcla del paso (3) a una temperatura de entre 15°C y 40°C;

(5) adición de agua como bolo en una cantidad de aproximadamente el 95% o más de esta cantidad para lograr la concentración final apropiada de palmitato de vitamina A, seguido de agitación entre 5 minutos y 6 horas para obtener una mezcla estable que comprende el tamaño de micela apropiado;

(6) ajuste del pH de la mezcla del paso (5), si es necesario, a un pH farmacéuticamente aceptable mediante la

adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y/o una base farmacéuticamente aceptable, o una solución o soluciones del ácido y/o base y/o adición de agua, dando como resultado la concentración final apropiada de palmitato de vitamina A; y

(7) esterilización de la mezcla del paso (6) por filtración a través de un filtro que tiene un tamaño de poro de entre 0,1 micras y 0,22 micras.

[0055] En otra realización, el pH farmacéuticamente aceptable está entre pH 7,0 y pH 7,5. En otra realización, la mezcla resultante del paso (1) se calienta a una temperatura de entre 45°C y 60°C. En otra realización, la mezcla resultante del paso (1) se calienta a una temperatura de entre 50°C y 60°C. En otra realización, la cantidad de agua añadida en el paso (3) está entre el 35% y el 70% del peso de la mezcla del paso (1). En otra realización, la cantidad de agua añadida en el paso (3) está entre el 50% y el 60% del peso de la mezcla del paso (1). En otra realización, la agitación del paso (5) se realiza durante un tiempo entre 30 minutos y 2 horas. En otra realización de la presente invención, el enfriamiento del paso (4) es a una temperatura de entre 20°C y 30°C. En una realización adicional, el ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oleico, ácido

palmítico, ácido esteárico, ácido glicólico, ácido pirúvico. ácido, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido láctico y ácido tartárico. En otra realización, la base farmacéuticamente aceptable se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, histidina, arginina y lisina. En otra realización de la presente invención, el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido cítrico y la base farmacéuticamente aceptable es hidróxido de sodio. En una realización adicional, la composición farmacéutica preparada mediante la realización del proceso anterior es adecuada para administración oral o parenteral. En otra realización, se proporciona un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A, en un paciente que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica preparada mediante el proceso de la presente invención. En otra realización, un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A, en un paciente que lo necesita, comprende la administración parenteral de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica preparada mediante el proceso de la presente invención, que es adecuada para la administración parenteral.

o administración oral según la presente invención. En una realización adicional, el trastorno de vitamina A se selecciona de sepsis neonatal, sepsis adquirida en el hospital, sepsis por ruptura prematura de membranas, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, sarampión, meningitis, neumonía, enterocolitis necrotizante, una infección viral y una infección bacteriana., y una combinación de tales trastornos. En una realización adicional, el paciente es un ser humano nacido prematuramente o un recién nacido. En una realización adicional, el trastorno por deficiencia de vitamina A es displasia broncopulmonar o retinopatía del prematuro. En otra realización, el trastorno por deficiencia de vitamina A es la displasia broncopulmonar. En una realización adicional de la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención es para uso en el tratamiento o profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A en un paciente que lo necesite. En una realización adicional, el trastorno de vitamina A se selecciona de sepsis neonatal, sepsis adquirida en el hospital, sepsis por ruptura prematura de membranas, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, sarampión, meningitis, neumonía, enterocolitis necrotizante, una infección viral y una infección bacteriana., y una combinación de tales trastornos. En una

realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica preparada mediante el proceso de la presente invención para su uso en el tratamiento de un trastorno por deficiencia de vitamina A en el que el paciente es un ser humano nacido prematuramente o un recién nacido. En una realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica preparada por el proceso de la presente invención para uso en el tratamiento o profilaxis de displasia broncopulmonar o retinopatía del prematuro. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica preparada mediante el proceso de la presente invención para su uso en el tratamiento o profilaxis de la displasia broncopulmonar.

[0056] En otra realización de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprende los siguientes pasos:

(1) preparación de una mezcla combinando palmitato de vitamina A y 4 a 5 veces el peso de palmitato de vitamina A de un tensioactivo;

(2) calentamiento de la mezcla resultante del paso (1) a una temperatura de entre 40°C y 70°C, y agitar hasta homogeneidad;

(3) adición de agua que ha sido calentada a una

temperatura de entre 40°C y 70°C en una cantidad de entre el 20% y el 80% del peso de la mezcla del paso (1), con agitación, durante un período de tiempo de entre 5 y 90 minutos para dar un estado intermedio homogéneo;

(4) enfriamiento de la mezcla del paso (3) a una temperatura de entre 15°C y 40°C;

(5) adición de agua como bolo en una cantidad de aproximadamente el 95% o más de esta cantidad para lograr la concentración final apropiada de palmitato de vitamina A, seguido de agitación entre 5 minutos y 6 horas para obtener una mezcla estable que comprende el tamaño de micela apropiado;

(6) ajuste del pH de la mezcla del paso (5), si es necesario, a un pH farmacéuticamente aceptable mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y/o una base farmacéuticamente aceptable, o una solución o soluciones del ácido y/o base y/o adición de agua que da como resultado la concentración final apropiada de palmitato de vitamina A; y

(7) esterilización del paso (6) por filtración a través de un filtro que tiene un tamaño de poro de entre 0,1 micras y 0,22 micras.

[0057] En otra realización, el tensioactivo se selecciona de polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, alcohol estearílico, un derivado de polietilenglicol de

aceite de ricino hidrogenado, un derivado de polietilenglicol de aceite de ricino hidrogenado, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, éter oleílico de polioxietileno (20), éter cetílico de polioxietileno (20), éter cetílico de polioxietileno (10), éter oleílico de polioxietileno (10), éter estearílico de polioxietileno (100), éter estearílico de polioxietileno (10), polioxietileno (20) éter estearílico, polioxietileno (4) éter laurílico, polioxietileno (20) éter cetílico, polioxietileno (2) éter cetílico, caprilocaproil polioxil-8 glicérido, polietilenglicol (20) estearato, polietilenglicol (40) estearato, polietileno glicol, estearato de polietilenglicol (8) y estearato de polioxilo 40, y mezclas de los mismos.

[0058] En otra realización de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprende los siguientes pasos:

(1) preparación de una mezcla combinando palmitato de vitamina A y 4 a 5 veces el peso de palmitato de vitamina A de polisorbato 80;

(2) calentamiento de la mezcla resultante del paso (1) a una temperatura de entre 40°C y 70°C, y agitar hasta homogeneidad;

(3) adición de agua que ha sido calentada a una temperatura de entre 40°C y 70°C en una cantidad de entre el 20% y el 80% del peso de la mezcla del paso (1), con agitación, durante un período de tiempo de entre 5 y 90 minutos para dar un estado intermedio homogéneo;

(4) enfriamiento de la mezcla del paso (3) a una temperatura de entre 15°C y 40°C;

(5) adición de agua como bolo en una cantidad de aproximadamente el 95% o más de esta cantidad para lograr la concentración final apropiada de palmitato de vitamina A, seguido de agitación entre 5 minutos y 6 horas para obtener una mezcla estable que comprende el tamaño de micela apropiado;

(6) ajuste del pH de la mezcla del paso (5), si es necesario, a un pH farmacéuticamente aceptable mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y/o una base farmacéuticamente aceptable, o una solución o soluciones del ácido y/o base y/o adición de agua que da como resultado la concentración final apropiada de palmitato de vitamina A; y

(7) esterilización del paso (6) por filtración a través de un filtro que tiene un tamaño de poro de entre 0,1 micras y 0,22 micras.

[0059] En otra realización, el pH farmacéuticamente aceptable está entre pH 7,0 y pH 7,5. En otra realización del

proceso según la presente invención, la mezcla resultante del paso (1) se calienta a una temperatura de entre 45°C y 60°C. En otra realización, la mezcla resultante del paso (1) se calienta a una temperatura de entre 50°C y 60°C. En otra realización, la cantidad de agua añadida en el paso (3) está entre el 35% y el 70% del peso de la mezcla del paso (1). En otra realización, la cantidad de agua añadida en el paso (3) está entre el 50% y el 60% del peso de la mezcla del paso (1). En otra realización, la agitación del paso (5) se realiza durante un tiempo entre 30 minutos y 2 horas. En otra realización, el enfriamiento del paso (4) es a una temperatura de entre el 20°C y el 30°C. En otra realización, el ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico., ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido láctico y ácido tartárico. En otra realización, la base farmacéuticamente aceptable se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, histidina, arginina y lisina. En otra realización, el ácido farmacéuticamente aceptable del paso (6) es ácido cítrico y la base farmacéuticamente aceptable es

hidróxido de sodio.

Ejemplos

[0060] Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera de usar la invención descrita anteriormente, así como para establecer el mejor modo contemplado para llevar a cabo varios aspectos de la invención. Los Ejemplos de acuerdo con la invención son aquellos que están dentro del alcance de las reivindicaciones de este documento.

Ejemplo 1

[0061] Se dispensan 4,8 g de polisorbato 80 (PanReac AppliChem Tween® 80, USP-NF, puro, grado farmacéutico) en un recipiente limpio. A continuación, se añade 1,1 g de palmitato de vitamina A (DSM 1,7 MUI/g) que se ha calentado a 48°C. Esta mezcla se agita en baño maría a 48°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. A continuación, se añaden gota a gota a la mezcla 3,2 g de agua durante un período de 44 minutos, cuidando que se obtenga una dispersión homogénea antes de añadir la siguiente gota. A continuación, esta mezcla se agita durante 5 minutos para proporcionar material que está en o cerca del punto de inversión de agua en aceite y aceite en agua. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se añaden 31 g de agua como bolo. A continuación, esta mezcla se agita durante 1 hora, para proporcionar una

composición de la presente invención, como un líquido transparente de color ámbar.

Ejemplo 2

[0062] Se dispensan 12,3 g de polisorbato 80 en un recipiente limpio. A continuación, se añaden 2,8 g de palmitato de vitamina A calentado a 60°C. Esta mezcla se agita en baño maría a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. A continuación, se añaden gota a gota 8,0 g de agua a la mezcla durante un período de 9 minutos, teniendo cuidado de permitir que cada gota se disperse en la mezcla antes de añadir la siguiente gota. A continuación, esta mezcla se agita durante 5 minutos para proporcionar material que está en o cerca del punto de inversión de agua en aceite y aceite en agua. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se añaden 31 g de agua como bolo. A continuación, esta mezcla se agita durante 50 minutos, para proporcionar una composición de la presente invención, como un líquido transparente de color ámbar.

Ejemplo 3

[0063] Se dispensan 23,9 g de polisorbato 80 (NOF Corporation HX2) en un recipiente limpio. Se añaden 5,47 g de palmitato de vitamina A precalentado y se agita la mezcla durante 5 minutos a una temperatura de 57°C. Se utiliza una capa de nitrógeno a través de este y otros procedimientos. A

continuación, se añaden gota a gota 15,9 g de agua durante un período de 16 minutos. La mezcla se vuelve viscosa y se utiliza agitación mecánica suave durante 5 minutos adicionales después de esta adición inicial de agua. La mezcla se enfría a 25°C y se añaden 154 g de agua, también a 25°C, en un solo bolo. Se mantiene la agitación durante 75 minutos para dar un líquido transparente de color ámbar. El pH se ajusta a pH 7,3 mediante la adición de hidróxido de sodio, para proporcionar una composición de la presente invención.

Ejemplo 4

[0064] Se dispensan 23,9 g de polisorbato 80 (NOF Corporation HX2) en un recipiente limpio. Se añaden 5,47 g de palmitato de vitamina A precalentado y se agita la mezcla durante 5 minutos a una temperatura de 57°C. Se utiliza una capa de nitrógeno a través de este y otros procedimientos. A continuación, se añaden gota a gota 15,9 g de agua, durante un período de 16 minutos, con agitación suficiente para asegurar que cada gota de agua se incorpore completamente durante la introducción gota a gota. La mezcla se traslada a un ambiente a 25°C y se añaden 154 g de agua, también a 25°C, en un solo bolo. Se mantiene la agitación durante al menos 75 minutos, o hasta que la formulación se disperse uniformemente dando como resultado un líquido transparente de color ámbar.

El pH se ajusta a pH 7,5 mediante la adición de hidróxido de sodio para proporcionar una composición de la presente invención.