

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica según la reivindicación 62, 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 entre 4,0 veces y 5,0 veces el peso de la vitamina A palmitato 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 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, compuestas por la porción hidrofóbica de las moléculas de tensioactivo y sustancialmente todo el palmitato de vitamina A introducido en la composición.

2. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 62, en donde 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.

3. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 62, en donde el tensioactivo es polisorbato 80.

4. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o 62, en donde las partículas formadas por palmitato de vitamina A y el tensioactivo están en configuración de micelas que tienen un diámetro menor o igual a 500 nm.

5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 4, en donde las micelas tienen un diámetro menor o igual a 250 nm.

6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 4, en donde las micelas tienen un diámetro menor o igual a

100 nm.

7. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, o 62, que comprende entre el 0,3% y el 3,0% de palmitato de vitamina A.

8. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, o 62, que comprende entre el 2,5% y el 3,0% de palmitato de vitamina A.

9. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, o 62, en donde el tensioactivo es polisorbato 80, y el contenido de ácidos grasos del polisorbato 80 está entre el 58% y el 100% de ácido oleico.

10. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, o 62, en donde el tensioactivo es polisorbato 80 y el contenido de ácidos grasos del polisorbato 80 está entre el 85% y el 100% de ácido oleico.

11. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, o 62, en donde el tensioactivo es polisorbato 80, y el contenido de ácidos grasos del polisorbato 80 es superior o igual al 98% de ácido oleico.

12. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, o 62, en donde el ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oleico, ácido

palmitico, ácido esteárico ácido, 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.

13. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, o 62, en donde la base farmacéuticamente aceptable se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, histidina, arginina y lisina.

14. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, o 62, en donde el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido cítrico y la base farmacéuticamente aceptable es hidróxido de sodio.

15. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, o 62 preparada mediante un proceso, según la reivindicación 63, 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, entre pH 7,0 y pH 7,5 mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y/o una base farmacéuticamente aceptable, o una solución o soluciones del ácido y/o 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.

16. Una composición farmacéutica preparada por el proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el

surfactante se selecciona de polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, alcohol estearílico, un polietilenglicol derivado de aceite de ricino hidrogenado, un polietilenglicol derivado 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.

17. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, o 62, preparada 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, entre pH 7,0 y pH 7,5 mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y/o una base farmacéuticamente aceptable, o una solución o soluciones del ácido y/o o base, y/o adición de agua, dando 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.

18. Una composición farmacéutica preparada por el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15, 16 o 17, en donde la mezcla resultante del paso (1) se calienta a una temperatura de entre 45°C y 60°C.

19. Una composición farmacéutica preparada por el proceso según cualquiera de las reivindicaciones 15, 16 o 17, en donde la mezcla resultante del paso (1) se calienta a una temperatura de entre 50°C y 60°C.

20. Una composición farmacéutica preparada por el proceso según cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 19, en donde la cantidad de agua añadida en el paso (3) está entre el 35% y el 70% del peso de la mezcla del paso (1).

21. Una composición farmacéutica preparada por el proceso según cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 20, en donde la cantidad de agua añadida en el paso (3) está entre el 50% y el 60% del peso de la mezcla del paso (1).

22. Una composición farmacéutica preparada por el proceso según cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 21, en donde la agitación del paso (5) se realiza por un tiempo entre 30 minutos y 2 horas.

23. Una composición farmacéutica preparada por el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 22, en donde el enfriamiento del paso (4) es a una temperatura de entre 20°C y 30°C.

24. Una composición farmacéutica preparada por el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 23, en donde 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.

25. Una composición farmacéutica preparada por el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 24, en donde la base farmacéuticamente aceptable se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, histidina, arginina y lisina.

26. Una composición farmacéutica preparada por el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 25, en donde el ácido farmacéuticamente aceptable del paso (6) es ácido cítrico, y donde la base farmacéuticamente aceptable es hidróxido de sodio.

27. Un proceso para la preparación de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, o 62, 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, entre pH 7,0 y pH 7,5 mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y/o una base farmacéuticamente aceptable, o una solución o soluciones del ácido y/o o base, y/o adición de agua, dando 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.

28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el surfactante se selecciona de polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, alcohol estearílico, un polietilenglicol derivado de aceite de ricino hidrogenado, un polietilenglicol derivado 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.

29. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 27 o 28 para la preparación de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 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, entre pH 7,0 y pH 7,5 mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y/o una base farmacéuticamente aceptable, o una solución o soluciones del

ácido y/o o base, y/o adición de agua, dando 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.

30. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 27, 28 o 29, en donde la mezcla resultante del paso (1) se calienta a una temperatura de entre 45°C y 60°C.

31. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones de 27 a 30, en donde la mezcla resultante del paso (1) se calienta a una temperatura de entre 50°C y 60°C.

32. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones de 27 a 31, en donde la cantidad de agua añadida en el paso (3) está entre el 35% y el 70% del peso de la mezcla del paso (1).

33. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones de 27 a 32, en donde la cantidad de agua añadida en el paso (3) está entre el 50% y el 60% del peso de la mezcla del paso (1).

34. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones de 27 a 33, en donde la agitación del paso (5) se realiza por un tiempo entre 30 minutos y 2 horas.

35. El proceso de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones de 27 a 34, en donde el enfriamiento del paso (4) es a una temperatura de entre 20°C y 30°C.

36. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 27 a 35, en donde 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, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido láctico y ácido tartárico.

37. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 27 a 36, en donde la base farmacéuticamente aceptable se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, histidina, arginina y lisina.

38. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 27 a 36, en donde el ácido farmacéuticamente aceptable del paso (6) es ácido cítrico y la base farmacéuticamente aceptable es hidróxido de sodio.

39. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, o 62, en donde la composición es adecuada para administración parenteral.

40. Una composición farmacéutica según cualquiera de las

reivindicaciones de 1 a 14, o 62, en donde la composición es adecuada para administración oral.

41. Una composición farmacéutica preparada por el proceso según cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 26, en donde la composición es adecuada para administración parenteral.

42. Una composición farmacéutica preparada por el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 26, en donde la composición es adecuada para administración oral.

43. Un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A, en un paciente que lo necesite, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, o 62.

44. Un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A, en un paciente que lo necesite, que comprende la administración oral de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición según la reivindicación 40.

45. Un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A, en un paciente que lo necesite, que comprende la administración parenteral de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición

según la reivindicación 39.

46. Un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A, en un paciente que lo necesite, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica preparada por el proceso según cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 26.

47. Un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A, en un paciente que lo necesite, que comprende la administración parenteral de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición según la reivindicación 41.

48. Un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A, en un paciente que lo necesite, que comprende la administración oral de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición según la reivindicación 40.

49. Un método de tratamiento o profilaxis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 43 a 48, en donde el trastorno de vitamina A se selecciona de sepsis neonatal, sepsis hospitalaria, 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.

50. Un método de tratamiento o profilaxis según cualquiera de las reivindicaciones de 43 a 49, en donde el paciente es un ser humano nacido prematuramente o un recién nacido.

51. Un método de tratamiento o profilaxis según la reivindicación 50, en donde el trastorno por deficiencia de vitamina A es la displasia broncopulmonar o la retinopatía del prematuro.

52. Un método de tratamiento o profilaxis según la reivindicación 51, en donde el trastorno por deficiencia de vitamina A es la displasia broncopulmonar.

53. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, o 62, para uso en el tratamiento o profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A en un paciente que lo necesite.

54. Una composición farmacéutica según la reivindicación 39 para uso en el tratamiento o profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A en un paciente que lo necesite.

55. Una composición farmacéutica según la reivindicación 40 para uso en el tratamiento o profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A en un paciente que lo necesite.

56. Una composición farmacéutica preparada por el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de

15 a 26 para uso en un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A en un paciente que lo necesite.

57. Una composición farmacéutica preparada según cualquiera de las reivindicaciones de 41 o 42 para uso en un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno por deficiencia de vitamina A en un paciente que lo necesite.

58. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 53 a 57, en donde el trastorno por deficiencia de vitamina A se selecciona de sepsis neonatal, sepsis hospitalaria, 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.

59. Una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 58, en donde el paciente es un ser humano nacido prematuramente o un recién nacido.

60. Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 59, en donde el trastorno por deficiencia de vitamina A es displasia broncopulmonar o retinopatía del prematuro.

61. Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 60, en donde el trastorno por

deficiencia de vitamina A es la displasia broncopulmonar.

62. 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 donde 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 una base farmacéuticamente aceptable, y en el que la composición está compuesta por 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, estando compuestas por la porción hidrofóbica de las moléculas de tensioactivo y sustancialmente todo el palmitato de vitamina A introducido en la composición.

63. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, o 62, preparada 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, opcionalmente 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, entre pH 7,0 y pH 7,5 mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y/o una base farmacéuticamente aceptable, o una solución o soluciones del ácido y/o 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.