

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2011.04.26	(73) Titular(es): BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG SARL 67 BOULEVARD GRANDE-DUCHESSE CHARLOTTE 1331 LUXEMBOURG LU
(30) Prioridade(s): 2010.04.26 EP 10161029 2010.04.26 EP 10161032 2010.04.26 EP 10161034 2010.04.26 US 327959 P 2010.04.26 US 327963 P	(72) Inventor(es): GEORG ACHLEITNER AT LAURA PICKERSGILL AT EVA-MARIA DI HOISER AT
(43) Data de publicação do pedido: 2013.03.06	(74) Mandatário: ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2014.12.17 063/2015	

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES DE EMULSÃO FARMACÊUTICA COM BAIXO VOLUME DE ÓLEO COMPREENDENDO PROGESTOGÉNIO**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE EMULSÃO ÓLEO EM ÁGUA ESTÉRIL, PRONTA A UTILIZAR PARA ADMINISTRAÇÃO PARENTÉRICA COMPREENDENDO: 0,015 A 0,5% EM PESO/VOL DE PROGESTERONA; ; 0,5 A 10% EM PESO/VOL. DE ÓLEO, EM QUE O ÓLEO COMPREENDE, PELO MENOS, 85% EM PESO/PESO DE TRIGLICÉRIDO; ; 0,0425 A 4,1% EM PESO/VOL. DE FOSFOLÍPIDO; ; 80- 99,4% EM PESO/VOL. DE MEIO AQUOSO; EM QUE A COMPOSIÇÃO POSSUI UMA OSMOLALIDADE NO INTERVALO DE 200-1000 MOSM/KG. A INVENÇÃO REFERE-SE AINDA À UTILIZAÇÃO DA COMPOSIÇÃO ACIMA MENCIONADA NO TRATAMENTO TERAPÊUTICO OU PROFILÁCTICO, COMPREENDENDO O REFERIDO TRATAMENTO A ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA DA EMULSÃO FARMACÊUTICA.

RESUMO

"COMPOSIÇÕES DE EMULSÃO FARMACÊUTICA COM BAIXO VOLUME DE ÓLEO COMPREENDENDO PROGESTOGÉNIO"

A invenção refere-se a uma composição farmacêutica de emulsão óleo em água estéril, pronta a utilizar para administração parentérica compreendendo: 0,015 a 0,5% em peso/vol de progesterona; • 0,5 a 10% em peso/vol. de óleo, em que o óleo compreende, pelo menos, 85% em peso/peso de triglicérido; • 0,0425 a 4,1% em peso/vol. de fosfolípido; • 80-99,4% em peso/vol. de meio aquoso; em que a composição possui uma osmolalidade no intervalo de 200-1000 mOsm/kg. A invenção refere-se ainda à utilização da composição acima mencionada no tratamento terapêutico ou profilático, compreendendo o referido tratamento a administração intravenosa da emulsão farmacêutica.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES DE EMULSÃO FARMACÊUTICA COM BAIXO VOLUME DE ÓLEO COMPREENDENDO PROGESTOGÉNIO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo um progestogénio, e a tratamento terapêutico ou profilático de mamíferos compreendendo administração parentérica desta composição farmacêutica. As composições de acordo com a invenção são particularmente adequados para tratamento de uma lesão traumática do sistema nervoso central.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A Lesão Cerebral Traumática (TBI) é uma agressão não degenerativa, não-congénita ao cérebro originada por uma força mecânica externa, levando possivelmente a dificuldades permanentes ou temporárias de funções cognitivas, físicas e psicossociais com um estado de consciência associado diminuído ou alterado (Brown, A.W., *et. al.*, 2008, *Arch. Phys. Med. Rehabil*, 89 (Supl 1), S3-8). TBI é uma das causas principais de morte e incapacidade em todo o mundo. Estima-se que mais do que 1,5 milhões de Americanos sustentam uma TBI em cada ano, e a incidência de TBI noutros países industrializados seja comparável ao dos EUA. (Traumatic Brain Injury: Methods for Clinical and Forensic Neuropsychiatric Assessment, p.2, Granacher, ed., CRC Press 2003). Por exemplo, na Europa existem

aproximadamente 66000 mortes anualmente atribuídas a TBI (Socin, D.M., *et al.* (1995). *JAMA* 273(22), 1778-80). Alguns doentes possuem uma necessidade de auxílio, a longo prazo ou toda a vida, para executarem actividades do dia a dia como resultado de TBI.

Apesar da enormidade do problema posto pelo TBI, não existe presentemente medicação aprovada eficaz na melhoria da mortalidade ou na melhoria do resultado após TBI. Contudo, dois recentes ensaios clínicos demonstraram sucesso no tratamento de TBI com a hormona esteróide progesterona (Xiao *et al.*, 2008, *Crit. Care*, 12: R61; Wright *et al.*, *Ann. Emerg. Med.* 2007, 49: 391-402). Ambos os estudos mostraram que a progesterona é segura e bem tolerada em doentes com TBI, e essa administração de progesterona a doentes com TBI leva a mortalidade diminuída.

Além disso, os pedidos de patente WO2006/102644, WO2006102596, e WO2008/039898 apresentam métodos para tratamento de TBI por administração parentérica de progestogénio.

A via mais eficaz de administração de progestogénios tais como progesterona é a via parentérica ou a administração intravenosa. Contudo, a natureza hidrófoba da molécula de progesterona e, deste modo, a sua pobre solubilidade em água, apresenta limitações para formulação. As soluções aquosas não oferecem formulações capazes de distribuição eficaz de doses terapêuticas de progesterona aos doentes. Contudo, a progesterona é suficientemente lipofílica para permitir concentrações terapêuticamente eficazes para serem preparadas em solventes hidrófobos, tal como solventes à base de triglicéridos.

A distribuição de fármacos hidrófobos via infusão intravenosa de emulsões óleo-em-água é conhecida na técnica. Exemplos incluem Taxol® e Abraxane®, que são nanoformulações do fármaco de quimioterapia paclitaxel concebidos para administração intravenosa, e Diprivan®, que é uma formulação de emulsão de lípido do anestésico propofol comercializado por APP pharmaceuticals, IL, EUA. A administração intravenosa de progesterona com uma emulsão óleo-em-água foi também previamente descrita (Wright DW *et al. supra*; Trotter *et al*, *Journal of Clin. Endocrinol. & Metab.* (1999) Vol.84, página 4531).

O estudo ProTECT (Wright *et al.*, *Ann. Emerg. Med.* 2007, 49: 391-402) utilizou um sistema de 2 componentes, em que a progesterona é primeiramente dissolvida numa solução alcoólica (primeiro componente), e esta solução alcoólica de progesterona é subsequentemente injectada na emulsão de lípido comercialmente disponível Intralipid® 20% (Fresenius Kabi, Suécia) (segundo componente), e manualmente misturadas (tais como por agitação) imediatamente antes da administração intravenosa da mistura solução alcoólica/emulsão. Existem múltiplas desvantagens da utilização deste método de preparação.

Em primeiro lugar, a administração das soluções alcoólicas a doentes com TBI não é desejável. Em segundo lugar, enquanto a presença de álcool ajuda na solubilização da progesterona, a mistura manual de baixa fragmentação não permite que toda a progesterona entre na fase oleosa. Consequentemente, estas emulsões são capazes de solubilizar apenas uma quantidade limitada de progesterona, e grandes quantidades de lípido devem ser, deste modo, administradas de modo a conseguir os níveis desejados de progesterona no soro. Contudo, a administração de grandes volumes de emulsão e/ou grandes quantidades de lípido ao

doente podem deste modo ter sérias consequências, tais como indução de hiperlipidemia ou edema.

O doente é, conseqüentemente, exposto a um lípido e/ou carga de líquido indesejável e é colocado em risco de reacções adversas.

Além disso, a progesterona não dissolvida é susceptível a cristalização e, subseqüentemente, oxidação na fase aquosa, causando deste modo não apenas níveis elevados de matéria particulada para acumular na composição, mas também níveis elevados de produtos de degradação do ingrediente activo. De facto, foi mostrado que, quando uma solução alcoólica de progesterona é injectada numa formulação de emulsão de lípido comercial (tal como Intralipid® 20%), é encontrada uma fracção da hormona na forma cristalina em vez de ficar solubilizada na emulsão. Esta progesterona não solubilizada foi reportada como sendo adsorvida à superfície dos sacos de infusão e ductos de alimentação. A observação de que nem toda a progesterona entra a fase oleosa destas emulsões de 2 componentes leva à incerteza na concentração de progesterona conseguida na composição final e a biodisponibilidade da hormona.

Finalmente, devido a questões de estabilidade, a mistura progesterona-lípido dos sistemas de 2 componentes deve ser preparada apenas com algumas horas de antecedência da administração (*i. e.*, o primeiro componente é adicionado ao segundo componente e misturado horas antes da utilização), uma vez que a mistura resultante não pode ser armazenada à temperatura ambiente. É demorado e inconveniente para profissionais médicos preparar estas misturas a pedido, e particularmente insatisfatório no contexto da terapia de TBI, em

que o tratamento rápido pode ser importante para o resultado no doente.

Os métodos alternativos para preparar emulsões contendo hormonas descrevem a incorporação de hormona directamente no óleo durante a preparação da emulsão de lípido.

O documento W096/10991 descreve as composições farmacêuticas para administração transmucosa de estradiol em combinação com uma progestina.

O documento WO 01/28555 descreve sistemas de emulsão óleo-em-água para a distribuição de ingredientes activos polifuncionais. As emulsões compreendem, além disso a um ingrediente activo, modificadores de polaridade, capazes de modificar a interacção entre o ingrediente activo polifuncional e a fase oleosa, servindo como uma ponte para reduzir os efeitos do intervalo na polaridade entre o ingrediente activo e o óleo.

O documento US 2007/0071777 descreve um método de preparação de emulsão de lípido a 20% compreendendo progesterona, que serve como uma solução de armazenamento que é utilizada para preparar (por diluição) uma emulsão de lípido a 5% que é adequada para administração.

O documento CN101152186 descreve a utilização dos tensioactivos Solutol S15 ou poloxâmero 188 na preparação de formulações de progesterona injectável. Enquanto a utilização destes tensioactivos consegue uma elevada solubilidade de progesterona, a administração intravenosa de concentrações elevadas destes tensioactivos é associada com efeitos colaterais indesejados incluindo elevação moderada na libertação de

histamina, urticária e reacções anafilácticas (prurido, eritema).

Outro método de aumento da solubilidade de progesterona em emulsões de lípido conhecidas na técnica é a utilização de solventes orgânicos. A progesterona é altamente solúvel em ácido benzóico ou seus derivados. Por exemplo, o documento JP 60-258110 descreve a utilização de benzoato de benzilo para aumentar a solubilidade de progesterona numa emulsão de lípido. Contudo, uma vez que os álcoois benzílicos e benzoato de benzilo são normalmente tóxicos e são conhecidos por estimular alergias, a sua inclusão em composições para administração parentérica é considerada um perigo sério.

A partir deste conhecimento, um especialista na técnica é deparado com vários problemas intrínsecos das emulsões. Por exemplo, sob a maioria das emulsões são termodinamicamente instáveis, uma vez que as gotas se aglomeram espontaneamente, eventualmente levando a uma completa separação de fases. A tendência para aglomeração e separação de fase apresenta problemas de armazenamento e manipulação, e aumenta a probabilidade de que as emulsões farmacêuticas inicialmente preparadas de forma apropriada estejam num estado menos óptimo, menos eficaz e pouco caracterizadas na altura da administração a um doente. A presença de agentes activos hidrófobos na emulsão, tal como progesterona, exacerba ainda estes problemas uma vez que o próprio fármaco destabiliza a emulsão. Continua extremamente difícil, deste modo, formular emulsões esterilizáveis pelo calor, e de armazenamento estável, capazes de distribuição de doses de progestogénio suficientemente elevadas para serem terapêuticamente úteis, sendo também seguras

para administrar parentericamente, especialmente intravenosamente.

Nenhuma das formulações conhecidas a à data proporciona composições farmacêuticas adequadas para administração parentérica, que distribuem progestogénio numa concentração suficientemente elevada, enquanto expõem o doente a uma carga de lípido e/ou carga em volume mínima. Nenhuma das formulações conhecidas a à data proporciona composições farmacêuticas adequadas para administração parentérica, que demonstra a estabilidade física e/ou química suficientes para permitir a esterilização por calor e armazenamento a longo prazo das emulsões.

Permanece uma necessidade em formulações de progestogénio que são suficientemente química e fisicamente estáveis para permitir que sejam esterilizadas por autoclavagem e armazenadas durante períodos de tempo mais longos, de um modo preferido, à temperatura ambiente, antes da utilização.

Além disso, permanece a necessidade em formulações com pouco óleo que distribuem doses de progestogénio por volume de lípido mais elevadas, de modo que concentrações terapeuticamente eficazes de progestogénio possam ser distribuídas num indivíduo, enquanto se expõe o doente a uma carga de lípido tão baixa quanto possível.

OBJECTIVOS DA INVENÇÃO

É um objectivo desta invenção proporcionar composições de emulsão farmacêutica com pouco óleo compreendendo progestogénio, que são adequadas para administração parentérica.

É um objectivo desta invenção proporcionar composições de emulsão farmacêutica com pouco óleo compreendendo progestogénio, possuindo um perfil melhorado de segurança.

É um outro objectivo desta invenção proporcionar emulsões óleo-em-água compreendendo progestogénio que são esterilizáveis pelo calor.

É um outro objectivo desta invenção proporcionar emulsões óleo-em-água compreendendo progestogénio com estabilidade de armazenamento melhorada, de modo que estes podem ser proporcionados numa forma pronta a utilizar e armazenados durante períodos mais longos antes da utilização.

É outro objectivo desta invenção proporcionar composições farmacêuticas de emulsão melhoradas, adequadas para administração parentérica, capazes de distribuição de doses elevadas de progestogénio por unidade de óleo administrada.

É um outro objectivo da presente invenção proporcionar composições rentáveis, seguras, eficazes e convenientes para a administração parentérica de progestogénio a indivíduos. Mais especificamente, é um objectivo desta invenção proporcionar composições para administração parentérica, que proporcionam uma disponibilidade melhorada do progestogénio contida nestas (e. g., boa farmacocinética e biodisponibilidade podem estar

reflectidas nos níveis de concentrações de hormona no soro e/ou plasma), enquanto expõem os indivíduos a quem as composições são administradas a uma carga de lípido mais baixa e/ou menor volume do que as composições da técnica anterior.

É um outro objectivo da presente invenção proporcionar um método para tratamento de indivíduos com TBI.

É um objectivo da presente invenção proporcionar um método de preparação de emulsões óleo-em-água compreendendo progestogénio.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo progestogénio, tal como progesterona, em que as referidas composições estão na forma de uma emulsão compreendendo uma fase aquosa, um óleo, e um tensioactivo. As composições da presente invenção possuem vantajosamente um baixo teor em óleo, estão prontas a utilizar, esterilizáveis pelo calor, estáveis ao armazenamento, e seguro para o administrador por injeção.

A presente invenção também proporciona métodos para a administração parentérica das composições farmacêuticas da presente invenção. Estes métodos expõem vantajosamente o indivíduo ao qual são administrados a um nível de lípido inferior às composições da técnica anterior. As composições da presente invenção permitem vantajosamente que uma concentração de progestogénio mais elevada seja distribuída por unidade de óleo e/ou volume, a um indivíduo em necessidade desta.

A presente invenção é também dirigida a métodos de tratamento de estados do sistema nervoso central e, especialmente, lesão traumática do cérebro, com as composições da presente invenção, e a um método de preparação das composições farmacêuticas da presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo progestogénio, em que as referidas composições estão na forma de uma emulsão compreendendo uma fase aquosa, uma fase oleosa e um ou mais tensioactivos.

Uma forma de realização da presente invenção proporciona uma composição farmacêutica de emulsão-óleo-em-água estéril, pronta a utilizar, para administração parentérica compreendendo:

- 0,015 a 0,5% em peso/vol. de progesterona;
- 0,5 a 10% em peso/vol. de óleo, em que o óleo compreende pelo menos 85% em peso/peso de triglicérido;
- 0,0425 a 4,1% em peso/vol., de um modo preferido, 0,064 a 3,4% em peso/vol. de fosfolípido;
- 80-99,4%) em peso/vol. de meio aquoso;

em que a composição tem uma osmolalidade no intervalo de 200-1000 mOsm/kg. Esta forma de realização particular da invenção é aqui referida como a "forma de realização de Progesterona".

Outra forma de realização da presente invenção proporciona uma composição estéril, farmacêutica, de emulsão-óleo-em-água para administração parentérica compreendendo:

- um óleo;
- uma fase aquosa;
- um progestogénio, de um modo preferido progesterona;

em que a proporção de progestogénio:óleo em peso/peso é superior a 1:32, e em que a composição contém menos do que 2,5% em peso/vol. de benzoato de benzilo, e de um modo preferido contém menos do que 1,5% em peso/peso de 15-hidroxiestearato de polietilenoglicol. Esta segunda forma de realização é aqui referida como a "forma de realização Progestogénio/óleo".

DEFINIÇÕES

O termo "óleo" como aqui utilizado é prontamente permutável com "lípidio" e "gordura" e refere-se a compostos orgânicos lipofílicos de elevado ponto de ebulição que são líquido às temperaturas corporais, (e. g. cerca de 37 °C), e são farmacologicamente aceitáveis em formulações injectáveis. Os óleos da presente invenção incluem glicéridos, glicéridos parciais, resíduos de ácidos gordos e não glicéridos (e. g. colesterol), assim como suas misturas. Os fosfolípidos, a menos que indicado o contrário, não estão incluídos pelo termo "óleo" como aqui utilizado.

A expressão "emulsão de óleo-em-água" como aqui utilizado, refere-se a um sistema de dispersão coloidal em que o óleo líquido é disperso em pequenas gotículas (a fase discreta) num meio aquoso (a fase contínua).

Como aqui utilizado, as formas singulares "um", "uma" e "a" designam o singular e o plural, a menos que expressamente declarado para designar apenas o singular.

Como aqui utilizado, a frase "quantidade terapêuticamente eficaz" significa que a dosagem de fármaco que proporciona a resposta farmacológica específica para a qual o fármaco é administrado num indivíduo em necessidade deste tratamento. É enfatizado que uma quantidade terapêuticamente eficaz ou nível terapêutico de um fármaco não será sempre eficaz no tratamento dos estados/doenças aqui descritos, mesmo assim crê-se que esta dosagem é uma quantidade terapêuticamente eficaz pelos especialistas da técnica. Apenas por conveniência, dosagens exemplificativas, quantidades de distribuição de fármaco, quantidades terapêuticamente eficazes e níveis terapêuticos são proporcionados a seguir com referência a indivíduos humanos adultos. Estes especialistas na técnica podem ajustar estas quantidades de acordo com práticas padrão conforme necessário para tratar um indivíduo específico e/ou estado/doença.

O termo "fosfolípido" como aqui utilizado refere-se a um éster de glicerol com um ou dois ácidos gordos e um ião fosfato. Além disso, aos fosfolípidos derivados de glicerol, o termo "fosfolípido" como aqui utilizado também inclui a esfingomielina.

A expressão "meio aquoso" como aqui utilizada refere-se a um líquido contendo água.

A expressão "baixo-em-óleo", como aqui utilizada, refere-se a composições possuindo um teor total em lípido em peso/vol. inferior ou igual a 10%.

A expressão "óleo elevado", como aqui utilizada, refere-se a composições possuindo um teor total em lípido em peso/vol. superior a 10%.

A menos que indicado de outra forma, sempre que é aqui feita referência a "percentagem em peso por volume", ou "% em peso/vol." estes termos descrevem a massa do componente em g por 100 mL da composição em que está contida.

A menos que indicado de outra forma, sempre que é aqui feita referência a "percentagem em peso por peso" ou "% em peso/peso" Estes termos denotam a massa de uma componente como uma percentagem da massa da composição em que o componente está contido.

Sempre que é aqui referida "percentagem ponderada de volume de gordura >5 μm ", ou "PFAT₅", o que significa é a percentagem ponderada do volume da gordura dispersa possuindo um diâmetro de mais do que 5 μm medida de acordo com o método descrito na USP, capítulo <729>, Método II, utilizando um Accusizer (780 Automatic Particle Sizer).

Sempre que "PCS" ou (Espectroscopia de Correlação de Fóton) é aqui referida, o que significa é PCS conforme medido de acordo

com o método descrito na USP, Capítulo <729>, Método I, utilizando um Zetasizer 1000 HSA (Malvern Instruments).

Sempre que "D[4,3]" (diâmetro mediano com base no volume) ou d(0,5) (diâmetro médio com base no volume) é aqui referido, o que significa é D[4,3] ou d(0,5), medida de acordo com o método descrito na USP <429> (Medição de difracção de luz do tamanho de partícula), utilizando um Mastersizer 2000 com unidade de dispersão Hydro S (Malvern Instruments).

Sempre que "potencial zeta" é aqui referido, o que significa é o potencial electrocinético em sistemas coloidais como determinado experimentalmente utilizando um Zetasizer 1000 HAS (Malvern Instruments).

Sempre que a expressão "livre de sólido cristalino" é aqui utilizada, significa que as emulsões da presente invenção preenchem os padrões para o tamanho do particulado e contagem em líquidos de injeção (USP 788, Método 2-Teste de contagem de Partículas Microscópicas).

As composições de acordo com a presente invenção são adequadas para administração parentérica, especialmente intravenosa. onsequentemente, a utilização das emulsões da presente invenção para administração parentérica é uma segunda forma de realização da invenção. A invenção proporciona métodos para tratamento de uma lesão traumática do SNC, mais particularmente, uma lesão traumática do cérebro (TBI), por administração a um indivíduo como a referida emulsão compreendendo progestogénio numa quantidade terapeuticamente eficaz. O tratamento de outros distúrbios do SNC e o alívio dos

seus sintomas é também contemplado, conforme discutido a seguir em mais detalhe.

A invenção proporciona ainda um processo para a preparação de composições óleo-em-água compreendendo progestogénio.

As composições de emulsão de acordo com a presente invenção têm vantajosamente um baixo teor em óleo de modo que menos lípido é distribuído ao indivíduo por unidade de volume, de modo que os efeitos colaterais adversos, tais como a hiperlipidemia podem ser evitados. As composições de emulsão de acordo com a presente invenção podem ser vantajosamente esterilizados pelo calor por autoclavagem a 121 °C durante 15 min sem comprometer a integridade física ou química das emulsões. A esterilização por autoclavagem é benéfica não apenas em termos de segurança microbiológica, mas também não é financeiramente mais vantajosa.

As composições de emulsão de acordo com a presente invenção são vantajosamente proporcionados numa forma estéril, pronta a utilizar e têm um tempo de vida de 1 ou 2 anos à temperatura ambiente.

Numa forma de realização, as composições de emulsão da presente invenção conseguem vantajosamente solubilidade melhorada de progestogénio em óleo, embora mantendo, ou melhorando, a estabilidade química e/ou estabilidade física das emulsões. Noutras formas de realização, as composições de emulsão de acordo com a presente invenção tem vantajosamente uma proporção elevada de progestogénio-para-óleo de modo que os níveis desejados de progestogénio no soro podem ser atingidos com um mínimo de óleo administrado.

Além disso, as composições de emulsão da presente invenção beneficiam das vantagens da segurança sobre a técnica anterior, em que por exemplo, a) o indivíduo com TBI é exposto a menos lípido por unidade de progestogénio após administração, b) as emulsões preenchem os padrões para o tamanho de partículas e contagem em líquidos de injeção, USP 788, Método 2 e/ou compreendem um menor nível de cristais de progestogénio, as composições de emulsão c) têm um baixo valor de PFAT₅, d) contém níveis mais baixos de impurezas químicas, e) podem ser autoclavados utilizando o método convencional do ouro para segurança microbiológica, f) não compreendem álcool ou solventes orgânicos potencialmente tóxicos, e/ou g) as composições podem ser armazenadas sem comprometer a estabilidade física da emulsão.

A administração das composições da presente invenção produz vantajosamente uma consistência melhorada na dosagem do doente, em relação a composições da técnica anterior. Isto é conseguido por optimização da proporção de progestogénio para óleo para fosfolípido das emulsões, de modo que o progestogénio é totalmente solubilizado na fase oleosa e é, conseqüentemente, totalmente biodisponível.

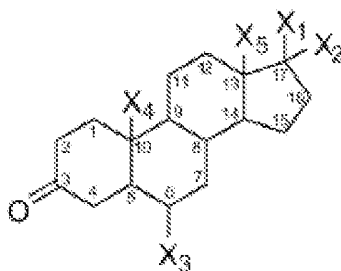
A administração das composições farmacêuticas da presente invenção permite que sejam administradas doses maiores de progestogénio, por unidade de volume e/ou por unidade de óleo, em relação às emulsões da técnica anterior, deste modo pode ser conseguido um nível superior de progestogénio no soro, e pode ser conseguido um nível inferior de triglicéridos no plasma, em comparação com a administração de composições da técnica anterior.

Componentes da Composição

Progestogénio empregue na "forma de realização Progestogénio/óleo"

As composições de acordo com a forma de realização acima da presente invenção compreendem progestogénio como um ingrediente farmacêuticamente activo (API). Como aqui utilizado, "progestogénio" inclui a progesterona natural e progestogénios sintéticos. Em geral, os progestogénios têm a Fórmula geral I, em que X_1 e X_2 são independentemente seleccionados de COCH_3 , $\text{OCOC}_5\text{H}_{11}$, OH , $\text{C}\equiv\text{CH}$, OCOCH_3 , H , $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$; em que X_3 é seleccionado de H , CH_3 , ou Cl ; em que X_4 é seleccionado de H , OH , ou CH_3 ; e em que X_5 é seleccionado de CH_3 ou CH_2CH_3 . Os progestogénios podem conter estruturas em anel com uma ou mais ligações duplas, por exemplo entre os carbonos 3 e 4, 4 e 5, 5 e 6, 6 e 7, 5 e 10, 10 e 9, e/ou 15 e 16.

Fórmula I



Estes progestogénios incluem, por exemplo, progesterona e derivados de progesterona tais como 5-alfa-di-hidroprogesterona, 6-desidro-retroprogesterona (didrogesterona), caproato de hidroxiprogesterona, levonorgestrel, noretindrona, acetato de

noretindrona; noretinodrel, norgestrel, medroxiprogesterona, clormadinona e megestrol. O progestogénio da presente invenção também inclui, mas não é limitada a modificações que produzem ésteres 17alfa-OH de progesterona, assim como, modificações que introduzem os substituintes 6- α -metilo, 6-metilo, 6-eno, e 6-cloro em progesterona, e/ou 19-nor-progesteronas. Além disso, os exemplos não limitantes, de progestogénios sintéticos incluem, noretindrona (Micronor[®]), norgestrel (Ovrette[®]), levonorgestrel (Norplant[®]; com etinil estradiol; Alesse[®], Nordette[®]), gestodene, acetato de medroxiprogesterona (Provera[®]), promegestona, acetato de nomegestrol, linestrenol e dienogest.

Numa forma de realização, o progestogénio é seleccionado do grupo consistindo de progesterona, noretinodrel, acetato de noretindrona, medroxiprogesterona, 17-acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, didrogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, noretidrona, gestodene, acetato de nomegestrol, promegestona, dienogest, clormadinona, megestrol, acetato de megestrol e/ou suas misturas.

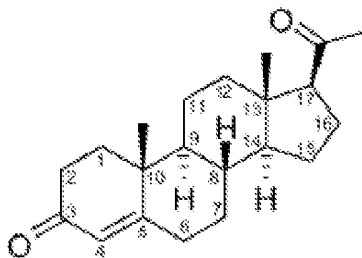
Numa forma de realização preferida, o progestogénio é seleccionado do grupo consistindo de 5-alfa-dihidroprogesterona, medroxiprogesterona, didrogesterona, e progesterona e/ou suas misturas.

Numa forma de realização altamente preferida, o progestogénio é progesterona.

Progesterona

O termo "progesterona" como aqui utilizado refere-se a um membro da família do progestogénio possuindo a estrutura da Fórmula II a seguir:

Fórmula II



A progesterona é também conhecida como D4-pregneno-3,20-diona; delta-4-pregneno-3,20-diona; ou pregn-4-eno-3,20-diona. Numa forma de realização ainda mais preferida, a progesterona é micronizada. A proquina (México) é um dos fornecedores de progesterona micronizada.

Progestogénio (incluindo progesterona)

O progestogénio da presente invenção pode estar na forma de um sal farmacologicamente aceitável.

As composições de acordo com a "forma de realização progestogénio/óleo" compreendem adequadamente uma quantidade de progestogénio de, pelo menos, 0,015% e não mais do que 0,5% em peso/vol.

De um modo preferido, as composições de acordo com a "forma de realização Progestogénio/óleo" e a "forma de realização de Progesterona" compreendem uma quantidade de progestogénio/progesterona de pelo menos 0,03%, mais de um modo preferido, pelo menos, 0,05%, de um modo ainda mais preferido, pelo menos, 0,1%, de um modo mais preferido, pelo menos, 0,16% em peso por volume total (em peso/vol).

As composições de acordo com a presente invenção compreendem, de um modo preferido, uma quantidade de progestogénio/progesterona inferior a ou igual a 0,4%, de um modo mais preferido inferior a ou igual a 0,3%, de um modo ainda mais preferido menos do que ou igual a 0,25% (em peso/vol.).

Numa forma de realização particularmente preferida as composições de acordo com a presente invenção compreendem 0,2% em peso por volume total de progesterona, de um modo preferido, progesterona micronizada.

Outros ingredientes farmacêuticamente activos

As composições de acordo com a presente invenção podem compreender um ou mais ingredientes terapêuticos adicionais (API), tais como outros agentes neurotrófico e/ou neuroprotector. Estes agentes incluem, por exemplo, compostos que reduzem a excitotoxicidade do glutamato e melhoram a regeneração neuronal. Estes agentes podem ser seleccionados de mas não são limitados ao grupo compreendendo factores de crescimento. Por "factor de crescimento" entende-se uma molécula de sinalização extracelular que estimula uma célula a crescer ou proliferar. Numa forma de realização, as composições compreendem

ainda Vitamina D como um segundo agente terapêutico, de um modo preferido, numa quantidade suficiente para proporcionar uma dose de 200 a 1000 IU por dia. Por exemplo, em certas formas de realização as composições podem compreender Vitamina D numa concentração de 0,1 IU/mL a 5 IU/mL, de um modo preferido, 0,5 IU/mL a 3 IU/mL.

Noutras formas de realização as composições da presente invenção não contêm nenhum outro ingrediente farmacologicamente activo. Numa forma de realização particularmente preferida as composições da presente invenção não contêm estradiol, de um modo mais preferido, estes não compreendem estrogénio.

Fase oleosa

As composições da presente invenção são emulsões óleo-em-água. A fase hidrófoba (ou fase oleosa) de composições de acordo com a presente invenção é ou compreende um óleo.

Os triglicéridos são óleos preferidos. De um modo preferido a fase hidrófoba/óleo compreende um triglicérido que tem um ponto de fusão inferior a 30 °C, de um modo mais preferido inferior a 20 °C e, de um modo mais preferido, inferior a 10 °C.

As composições de acordo com a "forma de realização Progestogénio/óleo" contêm adequadamente óleo compreendendo, pelo menos, 75% em peso/peso de triglicéridos, de um modo mais preferido, pelo menos, 85% em peso/peso de triglicéridos.

Em formas de realização altamente preferidas a "Forma de realização Progestogénio/óleo" e a "forma de realização de

Progesterona", a fase hidrófoba é um óleo, compreendendo pelo menos 90% em peso/peso de triglicéridos, de um modo mais preferido pelo menos 95% em peso/peso de triglicéridos. Numa forma de realização preferida a fase oleosa compreende "triglicéridos de cadeia longa" (LCT) numa quantidade de, pelo menos, 45% em peso/peso do óleo total, de um modo preferido, pelo menos, 65% em peso/peso, de um modo mais preferido, pelo menos, 75% em peso/peso, de um modo mais preferido, pelo menos, 90% em peso/peso.

Em certas formas de realização o óleo preferido das emulsões da presente invenção é ou compreende um óleo vegetal. "Óleo vegetal" refere-se a óleo derivado de sementes ou frutos. Os óleos vegetais são tipicamente "triglicéridos de cadeia longa" (LCT), formados quando três ácidos gordos (normalmente 14 a 22 carbonos de comprimento, com ligações insaturadas em número e localização variados, dependendo da origem do óleo) formam ligações éster com os três grupos hidroxilo em glicerol. Em certas formas de realização, óleos vegetais com elevado grau de purificação (também denominados "super refinados") são utilizados para assegurar a segurança e estabilidade das emulsões óleo-em-água. Em certas formas de realização os óleos vegetais hidrogenados, que são produzidos por hidrogenação controlada do óleo vegetal, podem ser utilizados na presente invenção.

Óleos vegetais exemplificativos incluem mas não estão limitados a óleo de amêndoa, óleo de babaçu, óleo de semente de groselha negra, óleo de borragem, óleo de canola, óleo de rodízio, óleo de coco, óleo de milho, óleo de semente de algodão, azeite, óleo de amendoim, óleo de palma, óleo de semente de palma, óleo de colza, óleo de açafrão, óleo de soja,

óleo de girassol e óleo de sésamo. As formas hidrogenadas e/ou ou parcialmente hidrogenadas destes óleos podem também ser utilizadas. Óleos preferidos são o óleo de açafrão, óleo de sésamo, óleo de milho, azeite e/ou óleo de soja. Os óleos mais preferidos são óleo de açafrão e/ou óleo de soja.

As composições em que a fase oleosa é óleo de soja são os mais altamente preferidas. Em formas de realização particularmente preferidas o óleo de soja pode ter um teor em ácido palmítico entre 9 e 13%, um teor em ácido esteárico entre 2,5% e 5%, um teor em ácido oleico de entre 17% e 30%, um teor em ácido linoleico entre 48% e 58%, e um teor em ácido linolénico entre 5% e 11%.

Numa forma de realização preferida as composições de emulsão não compreendem mais do que 3%) em peso/peso, de um modo mais preferido, menos do que 2% em peso/peso e de um modo mais preferido menos do que 1% em peso/peso de triglicéridos estruturados. Um "triglicérido estruturado" como aqui utilizado é um triglicérido compreendendo triglicéridos ou misturas de triglicéridos possuindo, pelo menos, um grupo de ácido gordo com um comprimento de cadeia de carbono de 6 a 12 átomos de carbono e, pelo menos, um grupo de ácido gordo com um comprimento de cadeia de carbono de mais do que 12 unidades de carbono.

Noutra forma de realização as composições de emulsão compreendem triglicéridos estruturados numa quantidade expressa como % em peso/peso da fase oleosa total, inferior a 30%, de um modo preferido, inferior a 20%, de um modo mais preferido, inferior a 10%, de um modo muito preferido, inferior a 5%.

Em certas formas de realização, o óleo das composições emulsão óleo-em-água aqui descritas podem adicional ou alternativamente compreender triglicéridos de cadeia média. "Triglicéridos de cadeia média" (MCT) são outra classe de óleo de triglicérido que pode ser derivado naturalmente ou sintético. Os MCT são formados a partir de ácidos gordos de 6 a 10 carbonos de comprimento. Os MCT são utilizados extensivamente em emulsões para injeção como fonte de calorías. Este óleo está comercialmente disponível como por exemplo Miglyol 812 (SASOL GmbH Alemanha) ou CRODAMOL GTCC-PN (Croda Inc, Nova Jérсия). Outros óleos de cadeia média de baixa fusão podem também ser utilizados na presente invenção. Em certas formas de realização combinações de óleo vegetal e óleo MCT são utilizadas na presente invenção. Em formas de realização preferidas, o óleo contido nas composições da presente invenção compreende menos ou igual a 35% (em peso/peso) de triglicéridos de cadeia média (MCT), de um modo preferido menos do que ou igual a 25% (em peso/peso) de MCT, de um modo mais preferido inferior ou igual a 10% (em peso/peso) de MCT, de um modo muito preferido, inferior a ou igual a 5% (em peso/pt) de MCT.

Noutra forma de realização a fase oleosa compreende gordura animal. "Gordura animal" refere-se a óleo derivado do de uma fonte animal. A gordura animal também compreende triglicéridos, mas os comprimentos e ligações insaturadas, nas suas três cadeias de ácidos gordos variam, em comparação com os óleos vegetais.

As gorduras animais de fontes que são sólidas à temperatura ambiente podem ser processadas para se tornarem líquidas se desejado. Outros tipos de gorduras animais que são inerentemente líquidas à temperatura ambiente incluem óleos marinhos, tal como

os óleos de peixe. Os triglicéridos de óleo de peixe têm normalmente ácidos gordos possuindo de 12 a 22 átomos de carbono. Óleos de peixe exemplificativos incluem, por exemplo, concentrados de óleo de peixe altamente purificado.

Em certas formas de realização a fase oleosa é uma mistura de um ou mais de um óleo LCT e/ou um óleo MCT e/ou um óleo de origem marinha. Enquanto os MCT reportaram permitir uma melhor solubilização de ingredientes activos em comparação com os LCT menos polares, a presença de MCT predominantemente em emulsões para injeção é associada com efeitos metabólicos adversos e podem, deste modo, apresentar questões de segurança e estabilidade. Além disso, os produtos da hidrólise de MCT, tais como ésteres de ácido caprílico, são conhecidos como tendo efeitos colaterais neurológicos prejudiciais. Em formas de realização preferidas, as composições da presente invenção compreendem, deste modo, menos do que 3% em peso/peso de MCT, de um modo preferido, menos do que 2% em peso/peso de MCT, de um modo mais preferido, menos do que 1% em peso/peso de MCT. Em formas de realização preferidas as emulsões da presente invenção não contêm óleos de MCT.

Numa forma de realização a emulsão contém menos do que 0,9% em peso/peso, de um modo preferido, menos do que 0,8% em peso/peso, de um modo mais preferido, menos do que 0,5% em peso/peso de um modificador de polaridade seleccionado do grupo consistindo em monoglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos acetilados, diglicéridos acetilados e/ou suas misturas. Noutra forma de realização a emulsão contém menos do que 0,9% em peso/peso, de um modo preferido, menos do que 0,8% em peso/peso, de um modo mais preferido, inferior a 0,5% em peso/peso de monoglicérido.

Expressa diferentemente, de um modo preferido, a emulsão não contém mais do que 30%, de um modo mais preferido, não mais do que 20%, de um modo ainda mais preferido, não mais do que 10% e, de um modo muito preferido, não mais do que 5% em peso de fosfolípido, de um modificador de polaridade seleccionado do grupo consistindo de monoglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos acetilados, diglicéridos acetilados e/ou suas misturas. Crê-se que a utilização de um modificador de polaridade numa concentração significativa relativa ao teor em fosfolípido das emulsões tem um efeito adverso na estabilização das propriedades do fosfolípido.

Noutra forma de realização, as composições compreendem um modificador de polaridade seleccionado do grupo consistindo de monoglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos acetilados, diglicéridos acetilados e/ou suas misturas, numa quantidade expressa como % em peso/peso da fase oleosa total, inferior a 20%, de um modo preferido, inferior a 10%, de um modo mais preferido, inferior a 5%, de um modo muito preferido, inferior a 2%.

Noutra forma de realização a fase oleosa compreende menos do que ou igual a 10% em peso/peso dos monoglicéridos e/ou monoglicéridos acetilados do óleo total.

O teor total em óleo (em peso/vol.) das composições de acordo com a "forma de realização Progestogénio/óleo" da presente invenção é, pelo menos, 0,5% e não mais do que 10% (peso/vol.).

O teor total em óleo das composições de acordo com a "forma de realização de Progesterona" e a "forma de realização Progestogénio/óleo" é, de um modo preferido, pelo menos, 1%, de um modo mais preferido, pelo menos, 2%, de um modo ainda mais preferido pelo menos, 4%, de um modo muito preferido, pelo menos 5% (em peso/vol.). O componente de óleo total da emulsão da presente invenção é, de um modo preferido, menos do que ou igual a 9% (em peso/vol), de um modo ainda mais preferido, menos do que ou igual a 8% (em peso/vol) e, de um modo mais preferido, menos do que ou igual a 7% (em peso/vol). Numa forma de realização altamente preferida as composições da presente invenção compreendem 6% em peso/vol. de óleo, de um modo preferido, óleo de soja. Os óleos de soja preferidos podem ter um teor em ácido linoleico superior a 48%, e um teor em ácido oleico superior a 17%. Um exemplo de um óleo de soja possuindo estas propriedades é óleo de soja refinado de Fresenius Kabi (Suécia).

Em certas formas de realização, uma proporção substancial do progestogénio está compreendida nas gotículas de óleo da emulsão óleo-em-água. Em certas formas de realização um excesso de 80% do progestogénio é dissolvido e permanece nas gotículas de óleo. Em certas formas de realização mais do que 85%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 99,5% do progestogénio é dissolvido na fase oleosa.

Meio Aquoso

As emulsões óleo-em-água da presente invenção compreendem ainda um meio aquoso. "Meio aquoso" ou "fase aquosa" refere-se a um líquido contendo água. Em formas de realização preferidas, o

meio aquoso é água e/ou uma solução tampão aquosa. As composições de acordo com a "forma de realização Progestogénio/óleo" da presente invenção compreende adequadamente 80-99,4% em peso/vol. De um modo preferido, as composições de acordo com a "forma de realização Progestogénio/óleo" e a "forma de realização de Progesterona" compreende 90-97% em peso/vol. de meio aquoso.

As composições de acordo com a presente invenção também compreendem opcionalmente 0 a 4 mM de um agente tampão fisiologicamente compatível.

Fosfolípido

As composições da presente invenção compreendem ainda um ou mais emulsificantes/tensioactivos, incluindo fosfolípidos. Os emulsificantes utilizados na presente invenção são de um modo preferido, de origem natural. Os emulsificantes que ocorrem naturalmente incluem lecitina de sódio, lecitina de ovo, lecitina de óleo de girassol, esfingosina, gangliósidos, e fitoesfingosina e suas combinações. A lecitina hidrogenada, *i. e.* o produto de hidrogenação controlada da lecitina, pode também ser utilizado na presente invenção.

As composições de acordo com a "forma de realização Progestogénio/óleo" da presente invenção compreendem adequadamente 0,0425% a 4,1% em peso/vol, de um modo preferido, 0,064% a 3,4% em peso/vol. de fosfolípido.

Exemplos de fosfolípidos úteis na presente invenção incluem, mas não estão limitados a fosfatidilcolina,

fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico e suas misturas. Estes possuem tipicamente 4 a 22 átomos de carbono, e mais geralmente de 10 a 18 átomos de carbono e variando os graus de saturação. O componente fosfolípido da emulsão óleo-em-água pode ser um único fosfolípido ou uma mistura de vários fosfolípidos. Os fosfolípidos empregues podem ser naturais ou sintéticos, mas devem ser aceitáveis para administração parentérica, especialmente intravenosa.

Uma lista não exaustiva de fosfolípidos adequados é listada a seguir:

ácidos fosfatídico, incluindo 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-ácido fosfatídico, sal de sódio (DMPA, Na), ácido 1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfatídico, sal de sódio (DPPA, Na), ácido 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfatídico, sal de sódio (DSPA, Na); fosfocolinas, incluindo 1,2-Dilauroil-sn-glicero-3-fosfocolina (DLPC), 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DMPC), 1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DPPC), 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC); fosfoetanolaminas, incluindo 1,2-Dilauroil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DLPE), 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DMPE), 1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DPPE), 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DSPE); fosfogliceróis, incluindo 1,2-Dilauroil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, sal de sódio (LPG, Na), 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, sal de sódio (MPG, Na), 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-sn-1-glicerol, sal de amónio (MP-sn-1-G, NH₄), 1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, sal de sódio (PPG, Na), 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, sal de sódio (SPG, Na), 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfo-sn-1-glicerol, sal de sódio (SP-sn-1G, Na); fosfoserinas, incluindo 1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfo-L-

serina, sal de sódio (DPPS,Na); fosfolípidos de cadeia mista, incluindo 1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC), 1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, sal de sódio (POPG,Na), 1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, sal de amónio (POPG, NH₄); lisofosfolípidos, incluindo 1-Palmitoil-2-liso-sn-glicero-3-fosfocolina (P-liso-PC), 1-Stearoil-2-liso-sn-glicero-3-fosfocolina (S-liso-PC); fosfolípidos peguilados, incluindo N-(Carbonil-metoxipolietileneglicol 2000)-MPEG-2000-DPPE, sal de sódio, N-(Carbonil-metoxipolietileneglicol 5000)-MPEG-5000-DSPE, sal de sódio, N-(Carbonil-metoxipolietileneglicol 5000)-MPEG-5000-DPPE, sal de sódio, N-(Carbonil-metoxipolietileneglicol 750)-MPEG-750-DSPE, sal de sódio, N-(Carbonil-metoxipolietileneglicol 2000)-MPEG-2000-DSPE, sal de sódio.

Numa forma de realização preferida a quantidade de fosfolípido nas composições de acordo com a presente invenção, em peso com base no volume total da composição (em peso/vol), é pelo menos 0,064%, de um modo preferido pelo menos 0,085%, de um modo mais preferido, pelo menos, 0,25%, de um modo ainda mais preferido, pelo menos, 0,3%, de um modo ainda mais preferido, pelo menos, 0,35%, de um modo muito preferido, pelo menos, 0,5%.

Noutra forma de realização preferida a quantidade de fosfolípido nas composições de acordo com a presente invenção, em peso com base no volume total da composição (em peso/vol), é menos do que ou igual a 3,4%, de um modo preferido menos do que ou igual a 3,3%, de um modo mais preferido, menos do que ou igual a 2,6%, de um modo ainda mais preferido menos, do que ou igual a 2,3%, de um modo ainda mais preferido, menos do que ou igual a 2,2%, de um modo muito preferido, menos do que ou igual a 2,1%.

As composições mais preferidas compreendem fosfolípidos numa quantidade (em peso/vol.) no intervalo de 0,7% a 2,0%, de um modo preferido, no intervalo de 1,0% a 1,3%, de um modo muito preferido, 1,02%. As composições compreendendo fosfolípidos dentro destes limites apresentam uma excelente estabilidade física e estabilidade de pH ao longo do armazenamento.

Numa forma de realização altamente preferida, o componente fosfolípido compreende uma mistura de fosfolípidos, tais como 79% de fosfatidilcolina, 18% de fosfatidiletanolamina, 2% de esfingomiéline e 1% de lisofosfatidilcolina.

Numa forma de realização preferida a fonte do fosfolípido emulsificante da presente invenção é lecitina, de um modo preferido lecitina de ovo. De acordo com a Farmacopeia dos Estados Unidos da América (USP), a lecitina é uma denominação comum que descreve uma mistura complexa de fosfolípidos insolúveis em acetona, que consiste principalmente em fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina e fosfatidilinositol, combinados com várias quantidades de outras substâncias tais como triglicéridos, ácidos gordos, e hidratos de carbono.

A lecitina de soja e a lecitina de ovo (incluindo versões hidrogenadas destes compostos) têm uma longa história de segurança em sistemas biológicos, possui propriedades combinadas de emulsificação e solubilização, e tendem a ser metabolizados *in vivo* em substâncias inócuas mais rapidamente do que a maioria dos tensoactivos sintéticos. A lecitina de soja/fosfolípidos comercialmente disponíveis são os produtos Centrophase e Centrolex (Central Soya), Fosfolipon (Fosfolípido GmbH,

Alemanha), Lipoid (Lipoid GmbH, Alemanha), EPIKURON (Degussa) e PL90 (Fresenius Kabi, Suécia). Numa forma de realização altamente preferida a fonte de fosfolípido é a lecitina de ovo.

Em certas formas de realização a quantidade total de emulsificante, incluindo fosfolípido, nas composições da presente invenção está dentro do intervalo de 0,05% a 4,8% em peso com base no volume total da composição (em peso/vol).

Em formas de realização preferidas a quantidade de lecitina (em peso/vol.) de acordo com a presente invenção, é menos do que ou igual a 4,2%, de um modo preferido menos do que ou igual a 3,4%, de um modo mais preferido, menos do que ou igual a 2,9%, de um modo ainda mais preferido, menos do que ou igual a 2,6%, de um modo ainda mais preferido, menos do que ou igual a 2,5%, de um modo muito preferido, menos do que ou igual a 2,0%.

Em certas formas de realização a quantidade total de lecitina, especialmente lecitina de ovo, (em peso/vol.) é superior a ou igual a 0,08%, de um modo mais preferido, superior a ou igual a 0,1%, de um modo ainda mais preferido, superior a ou igual a 0,15%, de um modo mais preferido, superior a ou igual a 0,2%, de um modo ainda mais preferido, superior a ou igual a 0,3%, de um modo ainda mais preferido, superior a ou igual a 0,35%, de um modo muito preferido, superior a ou igual a 0,6%.

As composições mais preferidas compreendem lecitina de ovo numa quantidade (em peso/vol.) no intervalo de 0,8% a 2,3%, de um modo preferido, 0,9% a 1,5%, de um modo mais preferido, 1,0% a 1,3%, de um modo ainda mais preferido, 1,2%.

Numa forma de realização a lecitina de ovo compreende 60-80% em peso/peso, de um modo preferido, 67% em peso/peso de fosfatidilcolina; 10-20% em peso/peso, de um modo preferido, 15% em peso/peso de fosfatidiletanolamina; $\leq 3\%$ em peso/peso, de um modo preferido, 2% em peso/peso de esfingomielina; e $\leq 3\%$ em peso/peso, de um modo preferido, 1% em peso/peso de lisofosfatidilcolina. "Egg lecithin PL90" (Fresenius Kabi AB) é um exemplo de uma lecitina de ovo possuindo este teor em fosfolípido.

Numa forma de realização as composições da presente invenção compreendem não mais do que 1,5% em peso/peso, de um modo preferido, não mais do que 1,2% em peso/peso, de um modo mais preferido, não mais do que 0,8% em peso/peso, e de um modo mais preferido, não mais do que 0,4% em peso/peso de 15-hidroxiestearato de polietilenoglicol. Noutra forma de realização as composições da presente invenção compreendem não mais do que 1,5% em peso/peso, de um modo preferido, não mais do que 1,2% em peso/peso, de um modo mais preferido, não mais do que 0,8% em peso/peso, de um modo muito preferido, não mais do que 0,4% em peso/peso de éster de polietilenoglicol e/ou polietileno-propilenoglicol.

Co-tensioactivo

As composições de acordo com a presente invenção opcionalmente compreendem um co-tensioactivo. Sem estar ligado à teoria, os co-tensioactivos são idealizados para estabilizar as gotículas de lípido durante formação da emulsão, influenciando deste modo o tamanho da gotícula da emulsão e a estabilidade da composição final de emulsão. Os co-tensioactivos adequados para

utilização em composições da presente invenção são os que previnem a floculação e/ou coalescência da emulsão de lípido. Co-tensioactivos exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, colesterol, ácido oleico, oleato, Tween80 (monooleato de PEG-sorbitano), HCO-60, Solutol H15 (hidroxiestearato de polioxietileno-660), PEG-400 (polietilenoglicol), Pluronic F68 (BASF), Cremophor EL (ricinoleato de polioxietileno-35) ou o sal de um ácido biliar, tal como ácido desoxicólico. Noutras formas de realização o co-tensioactivo é seleccionado do grupo consistindo em ácidos gordos C_{12-C22} , seus sais, e/ou suas misturas, de um modo preferido de ácidos gordos C_{16-C20} , seus sais e/ou suas misturas, de um modo mais preferido, de ácidos gordos C_{18} , seus sais e/ou suas misturas. Em formas de realização altamente preferidas, o ácido gordo é monoinsaturado.

Em algumas formas de realização o co-tensioactivo pode estar presente em composições da presente invenção numa quantidade (em peso/vol.) superior a ou igual a 0,005%, de um modo preferido, superior a ou igual a 0,01%, de um modo mais preferido, superior a ou igual a 0,02%. Noutras formas de realização o co-tensioactivo pode estar presente em composições da presente invenção numa quantidade (em peso/vol.) inferior ou igual a 4%, de um modo preferido, inferior ou igual a 1%, de um modo mais preferido, inferior ou igual a 0,04%. Numa forma de realização preferida o co-tensioactivo é seleccionado do grupo consistindo em ácidos gordos de cadeia longa, tais como ácido palmítico, ácido oleico ou ácido esteárico, ou seus sais alcalinos. O oleato e/ou ácido oleico, particularmente oleato de sódio, são co-tensioactivos altamente preferidos.

Em certas formas de realização, em que o co-tensioactivo é oleato e/ou ácido oleico, o co-tensioactivo está presente numa quantidade (em peso/vol.) igual ou superior a 0,005%, de um modo preferido, igual ou superior a 0,01%, de um modo ainda mais preferido, igual ou superior a 0,02%. Em certas formas de realização, em que o co-tensioactivo é oleato e/ou ácido oleico, o co-tensioactivo está presente numa quantidade (em peso/vol.) inferior ou igual a 0,5%, de um modo preferido, inferior ou igual a 0,2%, de um modo mais preferido, inferior ou igual a 0,1%, de um modo muito preferido, inferior ou igual a 0,05%.

Numa forma de realização altamente preferida o co-tensioactivo é oleato de sódio e está presente numa quantidade de 0,03% em peso/vol.

As composições da presente invenção são, de um modo preferido, adequados para infusão parentérica, de um modo preferido, infusão intravenosa, durante períodos prolongados. Uma duração típica de administração pode ser, e. g. 3-7 dias. Em formas de realização preferidas, a concentração de certos co-tensioactivos deve deste modo ser mantida num mínimo para evitar efeitos colaterais tais como irritação, inibição do citocromo P450, etc. Em formas de realização preferidas Pluronic F68 (poli(etilenoglicol)-13-poli(propilenoglicol co-propilenoglicol) está presente numa quantidade inferior a 0,7% (em peso/peso), de um modo preferido, inferior a 0,5% (em peso/peso). Noutra forma de realização preferida Solutol-HS (Macrogol-15-hidroxiestearato) está presente numa quantidade inferior a 1,2% (em peso/peso), de um modo preferido, inferior a 1% (em peso/peso).

Agente osmótico

As composições de acordo com a "forma de realização Progestogénio/óleo" da presente invenção compreendem adequadamente um agente osmótico e/ou um modulador de tonicidade. De um modo preferido, as últimas composições têm uma osmolalidade no intervalo de 200-1000 mOsm/kg.

De acordo com a forma de realização preferida da "forma de realização Progestogénio/óleo" e da "forma de realização progesterona" as composições de acordo com a presente invenção são isotónicas e isoosmóticas. As composições da presente invenção têm vantajosamente uma osmolalidade de 220-600 mOsm/kg, de um modo muito preferido, 230-360 mOsm/kg.

Os agentes de modulação osmótica e/ou tonicidade incluem cloreto de potássio ou sódio, trealose, sacarose, sorbitol, glicerol, glucose, xilitol, manitol, polietilenoglicol, propilenoglicol, albumina, aminoácidos e suas misturas. Em certas formas de realização, uma osmolalidade de 270 a 330 mOsm/kg, de um modo preferido, 280 a 300 mOsm/kg, é conseguida com um agente que também aumenta a pressão osmótica, tais como glicerol, dextrose, lactose, sorbitol ou sacarose.

Numa forma de realização preferida o agente osmótico é um polioliol fisiologicamente aceitável, tais como glicerol, sorbitol ou xilitol. Numa forma de realização preferida o agente osmótico é glicerol.

O agente osmótico e/ou agente regulador de tonicidade de composições da presente invenção é geralmente utilizado numa concentração que não tem efeitos biológicos adversos. O produto

final é de um modo preferido isotónico de modo a permitir infusão da emulsão através de um cateter venoso central ou periférico.

Em formas de realização preferidas em que glicerol é o agente osmótico, o glicerol está presente numa concentração (em peso/vol.) superior a 1%, de um modo preferido, superior a 2%, de um modo mais preferido, superior a 2,3%. Noutras formas de realização preferidas o glicerol está presente a uma concentração (em peso/vol.) inferior a 5%, de um modo preferido, inferior a 3%, de um modo mais preferido, inferior a 2,7%. Numa forma de realização altamente preferida as emulsões da presente invenção compreendem 2,5% de glicerol.

Agente de regulação de pH

As composições de acordo com a presente invenção têm um pH no intervalo de pH 6,0 a pH 9,0, de um modo preferido pH 6,5 a pH 8,5, de um modo muito preferido, pH 7,0 a 8,0. O pH da composições podem ser ajustadas através de métodos conhecidos na técnica, e. g., através da utilização de uma base apropriada que neutralize a carga negativa nos ácidos gordos, através da utilização de um tampão apropriado, ou sua uma combinação. Várias bases e tampões são adequados para utilização com as emulsões da presente invenção. Um especialista na técnica compreenderá que a adição de tampão à emulsão afectará não só o pH final, mas também a força iónica da emulsão. Os tampões com força iónica elevada podem ter impacto negativo no potencial zeta da emulsão e não são, deste modo, desejáveis. Numa forma de realização preferida, o pH é ajustado para o valor desejado por adição de 1 N de hidróxido de sódio.

Aditivos Opcionais

As composições de acordo com a presente invenção compreendem opcionalmente um ou mais aditivos farmacologicamente aceitáveis, tais como agentes acidificantes, alcalinizantes, de ligação, quelantes, de complexação, solubilizantes, anti-sépticos, conservantes (incluindo antimicrobianos e antioxidantes), agentes de suspensão, agentes estabilizantes, agentes de humidade, agentes de modificação de viscosidade, solventes, crioprotectores, diluentes, lubrificantes ou outros materiais biocompatíveis. Em certas formas de realização, estes aditivos auxiliam na estabilização da dispersão coloidal ou na preparação de formulações biocompatíveis da presente invenção.

Numa forma de realização as composições da presente invenção não compreendem Vitamina E. Noutra forma de realização as composições da presente invenção não compreendem Vitamina C. Noutra forma de realização as composições da presente invenção não compreendem fitato de hexasódio. Numa forma de realização preferida as composições da presente invenção são isentas de, ou substancialmente livres de, álcool. Numa forma de realização as composições da presente invenção são isentas de, ou substancialmente isentas de, etanol. Numa outra forma de realização as composições da presente invenção não contêm adicional ou alternativamente solventes orgânicos.

De um modo preferido, as composições de acordo com a "forma de realização da Progesterona" da presente invenção compreendem menos do que 2,5% em peso/vol. de benzoato de benzilo.

Ambas as composições de acordo com a "forma de realização de Progesterona" e as composições de acordo com a "forma de realização Progestogénio/óleo" compreendem, de um modo preferido, menos do que 1% em peso/vol. de benzoato de benzilo. Ainda de um modo mais preferido, as referidas composições compreendem menos do que 1% em peso/vol. de álcoois benzílicos e/ou seus derivados.

Em formas de realização preferidas as composições da presente invenção não contêm benzoato de benzilo, e em formas de realização altamente preferidas não contêm álcoois benzílicos e/ou seus derivados. Numa forma de realização preferida as composições da presente invenção não contêm ciclodextrina.

Proporções dos Componentes da Emulsão

Embora as quantidades exemplificativas de diferentes componentes que podem ser incluídos nas composições da invenção tenham sido apresentados acima, outros aspectos da invenção referem-se às proporções de componentes específicos, como discutido a seguir.

Proporção progestogénio:óleo

Como notado acima, as composições da invenção têm vantajosamente um baixo teor em óleo, de modo que um mínimo de lípido é distribuído ao indivíduo por unidade volume da composição administrada, sendo que efeitos colaterais adversos, tal como hiperlipidemia podem ser evitados. Além disso, em algumas formas de realização, as composições conseguem uma

solubilidade melhorada de progestogénio em óleo, enquanto mantêm ou melhoram a estabilidade química e/ou estabilidade física das emulsões, uma vez que doses mais elevadas de progestogénio podem ser distribuídas a um indivíduo por unidade de óleo.

As composições de acordo com a "forma de realização de Progesterona" contêm tipicamente progesterona e óleo numa proporção de progesterona para componente de óleo total (em peso/peso) de, pelo menos, 1:35, de um modo mais preferido, de pelo menos, 1:33, de um modo ainda mais preferido, de pelo menos, 1:32.

De acordo com formas de realização particularmente preferidas da "forma de realização de Progestogénio/óleo" e da "forma de realização de Progesterona", a proporção de progestogénio para componente de óleo total (em peso/peso) é, pelo menos, 1:31. Tipicamente, a última proporção não excede 1:22, de um modo mais preferido, não excede 1:23, de um modo mais preferido, não excede 1:24, de um modo mais preferido, não excede 1:25, de um modo mais preferido, não excede 1:26, de um modo mais preferido não excede 1:27, de um modo ainda mais preferido, não excede 1:28 e de um modo muito preferido, não excede 1:29. Numa forma de realização, a proporção de progestogénio para componente de óleo está entre 1:32 e 1:25 (em peso/peso), de um modo ainda mais preferido, 1:31 para 1:29 (em peso/peso).

Em formas de realização preferidas, as composições da presente invenção compreendem progestogénio, de um modo preferido, progesterona, numa quantidade expressa como %em peso/peso do óleo superior a 1%, de um modo preferido superior a 1,5%, de um modo mais preferido, superior ou igual a 2%,

especialmente superior ou igual a 2,2%. Em formas de realização ainda mais preferidas o progestogénio está presente numa quantidade superior a 2,5%, de um modo ainda mais preferido, superior a 3%, de um modo muito preferido superior a 3,2% em peso/peso do óleo.

Proporção fosfolípido:óleo

Verificou-se que quantidades em excesso de fosfolípido em composições óleo-em-água podem levar a um aumento nos produtos de degradação de fosfolípido após autoclavagem e/ou armazenamento, causando uma queda no pH, que por sua vez tem impacto negativo na estabilidade da emulsão. Além disso, fosfolípido em excesso pode levar a um aumento no número de grandes micelas sem gordura nas composições e, deste modo, a um aumento indesejado no valor de PFAT₅. Por outro lado, as composições com um nível muito baixo de fosfolípidos não apresentam estabilidade suficiente de gotículas em emulsão para resistir a esterilização por autoclavagem e armazenamento. As composições da presente invenção têm um nível otimizado de óleo e fosfolípido de modo que uma distribuição de tamanho de partícula óptima e estabilidade física superior são conseguidas, enquanto um pH no intervalo desejado é mantido ao longo da esterilização por calor e armazenamento.

Numa forma de realização, as composições da presente invenção compreendem fosfolípidos numa quantidade expressa como % em peso/peso do óleo, superior ou igual a 6,8%, de um modo preferido, superior ou igual a 8,4%, de um modo mais preferido superior a ou igual a 12%, de um modo ainda mais preferido,

superior ou igual a 14%, de um modo mais preferido, superior a ou igual a 15%.

Numa forma de realização, as composições da presente invenção compreendem fosfolípidos numa quantidade expressa como % em peso/pt do óleo, inferior ou igual a 43%, de um modo preferido, inferior ou igual a 42,5%, de um modo mais preferido, inferior ou igual a 26%, de um modo ainda mais preferido, inferior ou igual a 25%, de um modo muito preferido, inferior ou igual a 22%.

Numa forma de realização altamente preferida o fosfolípido está presente numa quantidade no intervalo de 16 a 18% (em peso/peso) do óleo.

Noutra forma de realização, as composições da presente invenção compreendem lecitina, de um modo preferido, lecitina de ovo, numa quantidade expressa como % em peso/pt do óleo, superior ou igual a 8%, de um modo preferido, superior ou igual a 10%, de um modo mais preferido, superior ou igual a 13%, de um modo ainda mais preferido, superior ou igual a 15%, de um modo muito preferido, superior ou igual a 18%.

Numa forma de realização, as composições da presente invenção compreendem lecitina, de um modo preferido, lecitina de ovo, numa quantidade expressa como % em peso/pt do óleo, inferior ou igual a 50%, de um modo preferido, inferior ou igual a 48%, de um modo mais preferido, inferior ou igual a 40%, de um modo ainda mais preferido, inferior ou igual a 33%, de um modo muito preferido, inferior ou igual a 31 %.

Numa forma de realização altamente preferida a lecitina de ovo está presente numa quantidade no intervalo de 19-21% (em peso/peso) do óleo.

Proporção co-tensioactivo:óleo

Em certas formas de realização da presente invenção, as composições compreendem um co-tensioactivo, de um modo preferido, oleato ou ácido oleico. Numa forma de realização o co-tensioactivo está presente numa quantidade expressa como % em peso/peso do óleo, superior a 0,02. De um modo preferido, a concentração do co-tensioactivo contida na composição, numa quantidade expressa como % em peso/peso do óleo, é superior ou igual a 0,08%, de um modo preferido, é superior ou igual a 0,1%, de um modo ainda mais preferido, superior ou igual a 0,3%. Noutra forma de realização preferida a concentração do co-tensioactivo contida na composição, numa quantidade expressa como % em peso/peso do óleo, é inferior ou igual a 2%, de um modo preferido, inferior ou igual a 0,9%, de um modo ainda mais preferido, inferior ou igual a 0,7%.

Numa forma de realização altamente preferida o co-tensioactivo é oleato ou ácido oleico, e está presente numa quantidade de 0,5% do óleo (em peso/peso).

Proporção co-tensioactivo:Fosfolípido

Numa forma de realização da presente invenção, as composições compreendem fosfolípido e um co-tensioactivo, de um modo preferido, oleato. Nesta forma de realização o

co-tensioactivo e o fosfolípido estão de um modo preferido presentes numa proporção de co-tensioactivo para fosfolípido (em peso/peso) superior ou igual a 1:85, de um modo preferido, superior ou igual a 1:82, de um modo mais preferido, superior ou igual a 1:68, de um modo ainda mais preferido, superior ou igual a 1:51, de um modo muito preferido, superior ou igual a 2:85. Nesta forma de realização o co-tensioactivo e o fosfolípido estão, de um modo preferido, presentes numa proporção de co-tensioactivo para fosfolípido (em peso/peso) inferior ou igual a 1:12, de um modo preferido, inferior ou igual a 1:17, de um modo mais preferido, inferior ou igual a 1:20, de um modo ainda mais preferido, inferior ou igual a 1:26, de um modo muito preferido, inferior ou igual a 1:34.

Numa forma de realização preferida, em que o co-tensioactivo é oleato, a proporção de co-tensioactivo para fosfolípido (em peso/peso) está no intervalo de 1:51 a 1:30, de um modo preferido 1:51 a 1:34.

Noutra forma de realização da presente invenção, as composições compreendem lecitina e um co-tensioactivo, de um modo preferido oleato. Nesta forma de realização o co-tensioactivo e a lecitina estão de um modo preferido, presentes numa proporção de co-tensioactivo para lecitina (em peso/peso) superior ou igual a 1:100, de um modo preferido, superior ou igual a 1:80, de um modo mais preferido, superior ou igual a 1:70, de um modo ainda mais preferido, superior ou igual a 1:60, de um modo muito preferido, superior ou igual a 1:50. Nesta forma de realização o co-tensioactivo e a lecitina estão de um modo preferido, presentes numa proporção (em peso/peso) inferior ou igual a 1:15, de um modo preferido, inferior ou igual a 1:20, de um modo mais preferido, inferior ou igual a

3:70, de um modo ainda mais preferido, inferior ou igual a 1:30, de um modo muito preferido, inferior ou igual a 1:40.

Numa forma de realização preferida em que o co-tensioactivo é oleato, e a lecitina é lecitina de ovo, a proporção de co-tensioactivo para lecitina (em peso/peso) está no intervalo de 1:60 para 1:30, de um modo preferido 1:60 a 1:35.

Proporção Progestogénio:Fosfolípido

Numa forma de realização, o progestogénio está presente numa quantidade inferior a 58% em peso/peso do fosfolípido, de um modo preferido, inferior a 29% em peso/peso do fosfolípido. De um modo preferido, noutra forma de realização das composições de acordo com a presente invenção o progestogénio é progesterona, e a progesterona está presente em quantidade, expressa como uma % em peso/peso do fosfolípido, superior a 7,8%, de um modo preferido, superior a 9,8%, de um modo mais preferido, superior a 13%, de um modo ainda mais preferido, superior a 15%.

De um modo preferido, noutra forma de realização das composições de acordo com a presente invenção o progestogénio é progesterona e a progesterona está presente em quantidade, expressa como uma % em peso/peso do fosfolípido, inferior a 47%, de um modo preferido, inferior a 39%, de um modo mais preferido, inferior a 26%, de um modo ainda mais preferido, inferior a 20%.

Numa forma de realização das composições de acordo com a presente invenção o progestogénio é progesterona e o fosfolípido é proporcionado pela lecitina, estando a progesterona e a lecitina presentes numa proporção em peso/peso de 1:15 a 2:5, de

um modo preferido, 1:12 a 1:3, de um modo mais preferido 1:9 a 2:9, de um modo ainda mais preferido, 2:15 a 1:6. Numa forma de realização preferida a proporção de progesterona para lecitina (em peso/peso) é inferior a 1:2, de um modo preferido, inferior a 1:4.

Proporção Progestogénio:co-tensioactivo

Numa forma de realização, o co-tensioactivo está presente em composições de acordo com a presente invenção numa quantidade superior a 2,5% em peso do progestogénio, de um modo preferido, superior a 5% em peso do progestogénio.

Embalagem

As composições da presente invenção são, de um modo preferido, prontas a utilizar. "Pronto a utilizar" como aqui utilizado significa que já não é necessária qualquer manipulação, tal como diluição ou mistura do conjunto de múltiplos componentes.

As composições da presente invenção podem ser proporcionadas em embalagem vedada. A embalagem deve ser compatível para utilização com formulações de lípido e progestogénios. Exemplos de materiais não adequados para embalagem de formulações de lípido incluem PVC e DEHP. A embalagem adequada que é compatível com formulações de lípido inclui, mas não está limitada a, sacos à base de polipropileno e frascos de vidro. O vidro convencional é uma embalagem preferida para composições da presente invenção. Numa forma de realização preferida as composições são embaladas

num recipiente vedado. O recipiente pode ser embrulhado para proporcionar protecção do ambiente físico. Numa forma de realização a composição é embalada num recipiente vedado possuindo um volume de 250 mL. Numa forma de realização a composição é embalada num recipiente vedado sob um espaço de gás inerte.

Noutras formas de realização as composições são embaladas em recipientes inertes. Numa forma de realização os recipientes inertes são protegidos da luz. Noutra forma de realização o recipiente compreende uma parede de camada dupla, e em formas de realização preferidas, a área entre as duas camadas é preenchida com um gás inerte de modo a evitar oxidação.

Para armazenamento prolongado, o material de embalagem precisa evitar a difusão de oxigénio do ar ambiente para as composições da invenção, para evitar a formação de degradantes de oxigénio nas composições.

Noutra forma de realização a composição é embalada numa dose unitária. Uma dose unitária proporciona composição suficiente, para administração de uma dose bólus de progestogénio a um indivíduo ou para administração da composição durante a primeira hora, de um modo preferido, primeiras 2 horas, de um modo mais preferido, primeiras 4 horas, de tratamento. A dose unitária permite uma administração rápida e conveniente da composição em situações de emergência, por exemplo por paramédicos na ambulância, ou por primeiros socorristas/médicos no local onde ocorre uma lesão/evento. os exemplos não limitantes das formas de dose unitária, são injeções, seringas pré-cheias, frascos de vidro e/ou sacos vedados.

Noutras formas de realização, a composição é embalada num dispositivo semelhante ao dispositivo de bomba de insulina, que é utilizado para administrar uma terapia de infusão contínua, ou num cartucho concebido para utilização com esse dispositivo. Bombas de insulina exemplificativas são aquelas comercializadas por MiniMed and Disetronic. Essas bombas podem compreender, por exemplo, uma cânula, um reservatório de bomba ou cartucho em que a composição é armazenada, bomba que podem ser operada por uma bateria, e meios para permitir ao utilizador controlar a quantidade exacta de activo a ser distribuído, tal como por exemplo, um chip de computador.

Forma de realização altamente preferida

Numa forma de realização altamente preferida da composição de acordo com a presente invenção, as composições compreendem 0,15-0,25% em peso/vol. de progesterona; 5,0-7,0% em peso/vol. De óleo; 1,0-1,4% em peso/vol. De lecitina de ovo; 80-98,9%) em peso/vol. de água; e possui um pH de 6,0-9,0. Composições de acordo com esta forma de realização altamente preferida representam um compromisso entre distribuição da quantidade de progestogénio muito desejável por unidade de volume de líquido, distribuição da quantidade de progestogénio muito desejável por unidade de óleo, estabilidade física e segurança de administração da emulsão.

Propriedades da emulsão

As composições de acordo com a presente invenção têm um aspecto branco leitoso e apresentam-se como emulsões visualmente homogêneas.

Valor de PFAT₅

A Farmacopeia dos Estados Unidos da América (USP) estabelece o limite para a distribuição do tamanho dos glóbulos em emulsões injectáveis lipídicas (USP 729 - Pharm. Forum. 2005; 3: 1448-1453). O limite para glóbulos de gordura de diâmetro >5 µm em emulsões injectáveis, expresso como percentagem de gordura ponderada no volume >5 µm, não excedendo 0,05% ou PFAT₅ não excedendo 0,05%. Composições possuindo um valor de PFAT₅ superior a 0,05% são consideradas como sendo inseguras para administração intravenosa. O valor de PFAT₅ de uma emulsão pode ser influenciado por vários factores incluindo o teor total em óleo da emulsão, a escolha do co-tensioactivo, a proporção do co-tensioactivo-para-óleo, e a estabilidade das gotículas da emulsão para coalescência e/ou floculação.

As composições de acordo com a presente invenção têm um valor de PFAT₅ inferior ou igual a 0,05%, de um modo preferido, inferior ou igual a 0,04%, de um modo ainda mais preferido, inferior ou igual a 0,02%, de um modo muito preferido, inferior ou igual a 0,01%.

Numa forma de realização, 100% de gotículas de emulsão de composições da presente invenção são inferiores ou iguais a 5 µm de diâmetro, e 98% de gotículas, de um modo preferido, 99%) de

gotículas, são inferiores ou iguais a 1,5 μm de diâmetro. A distribuição do tamanho de partícula das gotículas superior a 1 μm de diâmetro é determinada por um contador de Coulter (Coulter Multisizer III).

PCS

Numa forma de realização, as gotículas inferiores ou iguais a 1 μm de diâmetro, têm uma média de z máximo de 350 nm e/ou um valor de polidispersão inferior a 0,25. Numa forma de realização preferida, as gotículas inferiores ou iguais a 1 μm de diâmetro, têm uma média de z máximo de 250 nm e/ou um valor de polidispersão inferior a 0,20. Numa forma de realização ainda mais preferida, as gotículas inferiores ou iguais a mais de 1 μm de diâmetro, têm a média de z máximo de 220 nm, e/ou um valor de polidispersão inferior a 0,15.

Tamanho mediano da gotícula

O tamanho da gotícula da emulsão é o parâmetro chave que determina a cinética da desestabilização da emulsão, uma vez que o tamanho da gotícula influencia directamente a taxa de fenómenos, tais como coalescência, formação de creme, floculação, maturação de Ostwald e por último a separação de fase. O tamanho da gotícula da emulsão é, deste modo, indicativo da estabilidade da emulsão. Parâmetros múltiplos influenciam o tamanho de gotícula da emulsão, incluindo por exemplo, o tipo de óleo, o tipo de tensioactivo e de co-tensioactivo, a presença de ingredientes activos, a quantidade de óleo, as proporções óleo-para-tensioactivo e óleo-para-co-tensioactivo.

Numa forma de realização as partículas de gotícula de emulsão das composições de acordo com a presente invenção têm um diâmetro mediano baseado no volume, ou $D[4,3]$, de ≤ 300 nm, de um modo preferido, ≤ 230 nm, de um modo mais preferido, ≤ 200 nm, de um modo ainda mais preferido, ≤ 185 nm, e de um modo muito preferido ≤ 180 nm.

Numa forma de realização altamente preferida as composições de acordo com a presente invenção mantêm um diâmetro mediano baseado no volume, ou $D[4,3]$, de ≤ 300 nm, de um modo preferido, ≤ 230 nm, de um modo mais preferido, ≤ 200 nm, de um modo ainda mais preferido, ≤ 185 nm e de um modo mais preferido, ≤ 180 nm após uma, de um modo preferido duas, de um modo mais ainda mais preferido, três rondas de autoclave a 121 °C durante 15 min e/ou após armazenamento a 60 °C durante 3 semanas, de um modo preferido, 4 semanas.

Tamanho de gotícula médio

Numa forma de realização as partículas de gotícula de emulsão das composições de acordo com a presente invenção têm um diâmetro médio baseado no volume, ou $d(0,5)$, ≤ 300 nm, de um modo preferido, ≤ 250 nm, de um modo mais preferido, ≤ 200 nm, de um modo ainda mais preferido, ≤ 185 nm e, de um modo muito preferido, ≤ 180 nm.

Numa forma de realização altamente preferida as composições de acordo com a presente invenção mantêm um diâmetro médio baseado no volume, ou $d(0,5)$, de ≤ 300 nm, de um modo preferido, ≤ 250 nm, de um modo mais preferido, ≤ 200 nm, de um modo ainda

mais preferido, ≤ 185 nm e, de um modo muito preferido, ≤ 180 nm, a seguir a uma, de um modo preferido, duas, de um modo ainda mais preferido, três rondas de autoclave a 121 °C durante 15 min e/ou seguido por armazenamento a 60 °C durante 3 semanas, de um modo preferido, 4 semanas.

Span

O valor de "Span" de Mastersizer é uma medida da largura ou da dispersão da curva de distribuição do tamanho de partícula, e é calculada pela fórmula $d(v,0,9)-d(v,0,1))/d(v,0,5)$ por unidade do Mastersizer. Numa forma de realização específica, as composições da presente invenção têm um Span de ≤ 2400 tal como ≤ 2100 .

Potencial Zeta

O potencial zeta está relacionado com a estabilidade da emulsão. Emulsões com um potencial zeta elevado são estabilizadas electricamente enquanto aqueles com potenciais zeta baixos tendem a coagular ou flocular. O potencial zeta das emulsões é influenciado por exemplo pela escolha e quantidade de tensioactivo e co-tensioactivo, o pH das emulsões, assim como a força iónica da solução aquosa.

Numa forma de realização, as composições da presente invenção têm um potencial zeta no intervalo de, -30 mV a -70 mV, de um modo preferido -40 mV a -65 mV, de um modo preferido, -51 mV a -60 mV. Além disso, o potencial zeta das composições de

emulsão da presente invenção podem ser -30 mV, -35 mV, -40 mV, -45 mV, -50 mV, -55mV, -60 mV, -65 mV ou -70 mV ou superior.

Matéria Particulada

Em certas formas de realização as composições são isentas de sólido cristalino à temperatura ambiente (e. g., a uma ou mais temperaturas seleccionadas de 4 °C, de 2 °C a 8 °C ou desde 20 °C a 25 °C). A preparação contém 0-12 partículas por mL igual ou superior a 10 µm e 0-2 partículas por mL igual ou superior a 25 µm.

Estabilidade das Emulsões

Estabilidade física

As composições de acordo com a presente invenção são surpreendentemente esterilizáveis pelo calor. "Esterilizáveis pelo calor", como aqui utilizado significa que as composições mantêm a sua estabilidade física, i. e. não se separa em fases ou apresenta sinais de floculação e/ou coalescência das gotículas após autoclave a 121 °C durante 15 min.

As composições de acordo com a presente invenção são surpreendentemente estáveis em armazenamento. "Estável em armazenamento", como aqui utilizado, significa que as composições mantêm a sua estabilidade física, i. e. não se separam por fases ou apresentam sinais de floculação e/ou coalescência das gotículas após três, de um modo preferido, quatro semanas de armazenamento a 60 °C.

Numa forma de realização altamente preferida, as composições de acordo com a presente invenção têm um valor de PFAT₅ inferior a 0,05%, de um modo preferido, inferior ou igual a 0,03%, de um modo ainda mais preferido, inferior ou igual a 0,02%, de um modo mais preferido, inferior ou igual a 0,01% após autoclavar a 121 °C durante 15 min, e/ou após três, de um modo preferido quatro semanas de armazenamento a 60 °C.

As composições da presente invenção tipicamente não apresentam quaisquer sinais de descoloração após esterilização por autoclavagem a 121 °C durante 15 min e/ou armazenamento a 60 °C durante três, de um modo preferido, 4 semanas.

Noutra forma de realização altamente preferida as gotículas de composições da emulsão de acordo com a presente invenção apresentam um aumento no diâmetro médio baseado no volume, ou $d(0,5)$ não superior a 2%, de um modo preferido não superior a 1,5%, de um modo ainda mais preferido não superior a 1% após autoclavar a 121 °C durante 15 min e/ou após três, de um modo preferido, quatro semanas de armazenamento a 60 °C.

Noutra forma de realização, as gotículas de composições da emulsão de acordo com a presente invenção mostram um aumento do diâmetro mediano baseado no volume, ou $D[4,3]$, não superior a 2,5%, de um modo preferido não superior a 2%, de um modo ainda mais preferido não superior a 1,5% após autoclavar a 121 °C durante 15 min, e/ou após três, de um modo preferido quatro semanas de armazenamento a 60 °C.

Estabilidade química

Numa forma de realização, o teor em progestogénio das composições de acordo com a presente invenção não é reduzido em mais de 10% em em peso de progestogénio, de um modo preferido, não mais do que 5% em em peso de progestogénio, de um modo ainda mais preferido, não mais do que 2% em em peso de progestogénio após uma, de um modo preferido, duas, de um modo ainda mais preferido, três rondas de autoclave a 121 °C durante 15 min, e/ou após três, de um modo preferido, quatro semanas de armazenamento a 60 °C.

Noutra forma de realização, a quantidade de produtos de degradação/oxidação derivados de progestogénio nas composições da presente invenção não excedem 1% em em peso de progestogénio, de um modo preferido, 0,7% em em peso de progestogénio para qualquer espécie química individual, e a soma total de produtos de degradação/oxidação derivados de progestogénio não excedem 3% em em peso de progestogénio, após uma, de um modo preferido, duas, de um modo ainda mais preferido, três rondas de autoclave a 121 °C durante 15 min e/ou após três, de um modo preferido, quatro semanas de armazenamento a 60 °C.

Numa forma de realização particularmente preferida, em que o progestogénio é progesterona, os níveis individuais de 6-cetoprogesterona, 6-hidroxiprogesterona e 20-hidroxiprogesterona (α - e β -) ou δ -6-progesterona não excedem 1%, de um modo preferido não excedem 0,7% em em peso de progesterona, e a soma total de produtos de degradação da progesterona não excede 3% em em peso de progesterona, após uma, de um modo preferido, duas, de um modo ainda mais preferido,

três rondas de autoclave a 121 °C durante 15 min e/ou após três, de um modo preferido, quatro semanas de armazenamento a 60 °C.

Os produtos de degradação/oxidação de progestogénio e progestogénio podem ser quantificados por HPLC.

Os próprios componentes de emulsão são também submetidos a instabilidade química. Por exemplo, os fosfolípidos são degradados em ácidos gordos não esterificados (NEFA) durante o armazenamento. Isto é especialmente problemático durante stress por calor, tais como autoclavar e/ou armazenamento prolongado.

Uma construção de NEFA tem um impacto negativo no pH da emulsão e no seu potencial zeta. Por estas razões, os níveis de NEFA devem estar limitados nas composições da presente invenção.

De um modo preferido, os níveis de ácidos gordos não esterificados (NEFA) das composições pré- ou pós- autoclave e/ou armazenamento após três ou quatro semanas a 60 °C é ≤ 12 mEq/L, de um modo preferido menos, de ≤ 8 mEq/L

Esterilidade

Numa forma de realização preferida as composições de acordo com a presente invenção são estéreis. Como aqui utilizado "estéril" refere-se a composições que passam o teste de esterilidade de USP Capítulo <71>. Formas de realização preferidas são composições que cumprem os requisitos da USP Capítulo <85> "Teste de endotoxina bacteriana", e cumprindo, de um modo preferido, os requisitos da USP Capítulo <151> "teste do pirogénio".

Processo

Outro aspecto da presente invenção refere-se a um método de preparação de uma composição de emulsão óleo-em-água como aqui definido anteriormente, compreendendo o referido método os passos de:

- a) combinar água, fosfolípido e opcionalmente um agente osmótico para produzir uma composição aquosa;
- b) combinar progestogénio e óleo para produzir uma composição oleosa; e
- c) combinar a composição aquosa e a composição oleosa seguido por homogeneização para formar uma emulsão homogénea óleo-em-água.

De acordo com uma forma de realização particularmente preferida, a composição aquosa é homogeneizada de modo a produzir uma suspensão homogénea, antes de a referida composição aquosa ser combinada com a composição oleosa. Noutra forma de realização vantajosa, o progestogénio é adicionado ao óleo que possui uma temperatura de, pelo menos, 40 °C para facilitar a diluição do progestogénio. De um modo preferido, a composição oleosa é filtrada antes de ser combinada com a composição aquosa.

Uma forma de realização particularmente preferida do método de preparação compreende os passos de:

- A) dissolver um agente osmótico num meio aquoso e agitar;

- B) adicionar tensioactivo, de um modo preferido lecitina de ovo e agitar;
- C) opcionalmente adicionar um co-tensioactivo e um agente de regulação de pH e misturar;
- D) dissolver progestogénio em óleo para formar uma fase oleosa;
- E) filtrar a fase oleosa, seguida por adição da fase oleosa filtrada à fase aquosa, e misturar;
- F) homogeneização para formar uma emulsão homogénea;
- G) adição opcional de água;
- H) adição opcional de NaOH a 1 N suficiente para ajustar o pH para pH 8,0-8,8;
- I) adição opcional de meio aquoso suficiente para alcançar o volume final.

Numa forma de realização particularmente preferida, a homogeneização é realizada a uma pressão superior a ou igual a 350 bar, de um modo preferido, superior a ou igual a 370 bar.

Em formas de realização particularmente preferidas, os métodos de preparação das emulsões da presente invenção envolvem os passos de dissolver a lecitina de ovo em meio aquoso (em vez de em óleo), adicionar a fase oleosa à fase aquosa (em vez de vice-versa) e homogeneização a um valor superior a ou igual a 350 bar. Crê-se que estes passos resultarão em emulsões com propriedades vantajosas em termos de tamanho de partícula e estabilidade de emulsão.

Noutra forma de realização preferida, a emulsão é embalada em recipientes vedados, e esterilizados, de um modo preferido aquecendo a, pelo menos, 121 °C (e. g. 121 °C a 123 °C) durante um mínimo de 15 min de tempo de retenção. O programa de autoclave é, de um modo preferido, um ciclo rotativo.

O seguinte proporciona um exemplo detalhado de um método de preparação. O especialista na técnica entenderá prontamente que podem ser realizadas várias modificações e variações, e ainda assim cair dentro do âmbito da invenção.

Preparação da pré-emulsão

Um recipiente limpo (recipiente A) é cheio a cerca de 15% do volume a granel com meio aquoso. A temperatura do meio aquoso é ajustada para cerca de 55-60 °C e o meio aquoso é desgaseado com azoto a o seu teor em oxigénio residual ser $\leq 0,1$ mg/L. O meio aquoso é mantido sob uma atmosfera de azoto, com um teor em oxigénio residual de $\leq 0,1$ mg/L, ao longo de toda a duração do processo de preparação da emulsão. É adicionado um agente osmótico ao meio aquoso e é agitado com um agitador magnético durante cerca de 3-5 minutos a cerca de 50 Hz. A lecitina é adicionada à mistura aquosa. São opcionalmente adicionados um co-tensioactivo e um regulador de pH, e a mistura é agitada com um misturador de elevado cisalhamento (e. g., UltraTurrax) a cerca de 50 Hz a se obter uma suspensão homogénea, sem tensioactivo visível na superfície da fase aquosa.

Fase oleosa: é adicionado óleo a um segundo recipiente (recipiente B) e a temperatura é ajustada para cerca de 60 °C. O progestogénio é, então, dissolvido no óleo aquecido, agitando com um agitador magnético para cerca de 50 Hz durante cerca de 10 min +/- 5 min.

A fase oleosa do recipiente B é filtrada através de um filtro de 0,2 μ m e lentamente transferida para a fase aquosa no

recipiente A. A pré-emulsão é obtida através de agitação constante a cerca de 50 Hz durante cerca de 15 min com um misturador de elevado cisalhamento (e. g., Ultra Turrax) a ser conseguida uma pré-emulsão visualmente homogénea.

Preparação da Emulsão

A pré-emulsão sofre, então, cerca de 4 rondas de homogeneização. Cada ronda de homogeneização compreende um primeiro passo em que a pré-emulsão é submetida a uma pressão de cerca de 400 +/- 30 bars a uma temperatura de cerca de 50-80 °C (após permuta de calor), e um segundo passo em que a pré-emulsão é submetida a uma pressão de cerca de 100 +/- 30 bar a uma temperatura de cerca de 55-80 °C (após permuta de calor).

A emulsão é filtrada através de um filtro de 10 µm num tanque de armazenamento limpo, contendo meio aquoso suficiente para dar um volume de emulsão igual a cerca de 90% do volume final. O meio aquoso é desgaseado com azoto a o oxigénio residual atingir $\leq 0,1$ mg/L, e é mantido sob uma camada de azoto. A emulsão é arrefecida a cerca de 25-30 °C. É adicionado opcionalmente um regulador de pH para alcançar um pH de 8,0-8,8. Pode ser adicionado mais meio aquoso para levar a emulsão a à concentração final.

Enchimento

A emulsão é transferida para uma máquina de enchimento onde é transferida para a embalagem e vedada, tais como em garrafas de vidro. O dispositivo de enchimento é enxaguado e armazenado

sob azoto. Uma corrente de azoto é insuflado para a embalagem antes do enchimento, e durante o processo de enchimento, tal que o teor de oxigénio na embalagem permaneça $\leq 0,1$ mg/L. Numa forma de realização preferida é adicionado cerca de 255 +/- 1,5 mL de emulsão a cada unidade de embalagem. As embalagens cheias são então submetidas a evacuação. Numa forma de realização preferida as embalagens sofrem 4 rondas de evacuação de ar, consistindo cada ronda em 0,5 segundos de evacuação de ar seguida por 0,5 segundos de gaseamento com azoto, e é conseguido um valor de vácuo final de 0,60 bar (0,40 bar absoluto). As embalagens são rolhadas, de um modo preferido, com uma rolha de borracha (e. g. rolhas de halobutilo Stelmi RG6720).

A emulsão embalada é esterilizada por autoclavagem num máximo de cerca de 16 horas de tempo de retenção (*i. e.* num período de 16 horas após enchimento). O processo de autoclavagem envolve aquecer a cerca de 121 °C (cerca de 121 °C a cerca de 123 °C) durante um mínimo de cerca de 15 min de tempo de retenção. O programa de autoclave é, de um modo preferido, um ciclo rotativo. O processo de autoclavagem pode ser realizado de uma a três vezes. Após esterilização os frascos são verificados visualmente em relação a sinais de gotículas de gordura livres. A emulsão é armazenada a cerca de 15 °C a cerca de 25 °C.

Método de Tratamento

As emulsões farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas parentericamente, de um modo preferido, intravenosamente ou intra-arterialmente, a indivíduos para utilização terapêutica ou profiláctica. Numa forma de realização

preferida o indivíduo é um mamífero, de um modo mais preferido, um humano.

As formulações têm propriedades neuro-protectoras e/ou neuro-regenerativas. As formulações são úteis no tratamento ou prevenção de distúrbios ou estados do sistema nervoso. Distúrbios e estados exemplificativas incluem, mas não estão limitados a, distúrbios ou estados do sistema nervoso central (CNS), lesão da espinal medula, lesão traumática do cérebro, lesão ligeira da cabeça, incluindo contusão caracterizada por uma perda temporária da função do cérebro, lesão pediátrica do cérebro, distúrbios degenerativos do SNC tais como doença de Parkinson, demência, incluindo doença de Alzheimer, condições de desmielinação, tais como esclerose múltipla e crónica, neuropatologia periférica diabética.

Outros distúrbios e estados exemplificativos incluem estados neurológicos isquémicos, tais como lesão isquémica do SNC, acidente vascular cerebral, incluindo acidente vascular cerebral isquémico, acidente vascular cerebral hemorrágico e ataques isquémicos transientes, e deficiências neurocognitivas atribuídas a *bypass* cardiopulmonar durante cirurgia cardíaca, por exemplo pós-síndrome de perfusão. Exemplos adicionais incluem afasia, distúrbios do sono e distúrbios de ansiedade, tal como distúrbio de stress pós-traumático.

As formulações são também úteis para proporcionar alívio dos sintomas associados aos distúrbios acima listados, tais como restauração da função cognitiva, restauração dos padrões de sono, normalização dos distúrbios de humor, etc. As formulações da presente invenção são também úteis para tratar distúrbios do stress pós-traumático.

Numa forma de realização a presente invenção refere-se a métodos de tratamento de um indivíduo mamífero com uma lesão traumática do SNC, mais particularmente, uma lesão traumática do cérebro (TBI). Os métodos compreendem tratamento de uma TBI num indivíduo mamífero através da administração ao indivíduo que dela necessite uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, de modo a que seja distribuída uma concentração de progestogénio terapeuticamente eficaz. Numa forma de realização preferida o indivíduo mamífero é um humano. O método da presente invenção compreende a administração parentérica das composições farmacêuticas compreendendo progestogénio da presente invenção a um indivíduo possuindo uma lesão traumática do SNC, mais particularmente, uma TBI. De acordo com o método da presente invenção, a composição farmacêutica é utilizada para promover uma resposta terapêutica positiva em relação à lesão traumática do SNC.

TBI é uma lesão física no tecido cerebral que danifica temporariamente ou permanentemente a função do cérebro. O diagnóstico é suspeito clinicamente e pode ser confirmado por análise de imagem (principalmente CT). As manifestações clínicas variam significativamente na gravidade e nas consequências. As lesões são normalmente categorizadas como abertas ou fechadas. As lesões abertas envolvem a penetração no escalpe e no crânio. As lesões fechadas ocorrem tipicamente quando a cabeça é golpeada, bate num objecto ou é agitada violentamente, provocando uma aceleração e desaceleração rápida do cérebro. Consequentemente, as composições da invenção podem ser utilizadas para tratar uma TBI, incluindo, traumas de contusão (*i. e.* lesões fechadas), assim como, traumas de penetração. Por "tratamento" entende-se qualquer melhoramento no indivíduo

possuindo a lesão traumática do SNC incluindo recuperação morfológica melhorada (*i. e.*, viabilidade do tecido aumentada) e/ou recuperação comportamental. O melhoramento pode ser caracterizado como um aumento na taxa e/ou na extensão da recuperação comportamental e anatómica após a lesão traumática do SNC. Consequentemente, uma "resposta terapêutica positiva" inclui uma resposta completa e uma resposta parcial. São discutidos em detalhe vários métodos para determinar se ocorreu uma resposta terapêutica completa ou parcial nos pedidos de patente WO2006/102644, WO2006102596, e WO2008/039898.

Por "quantidade terapeuticamente eficaz" entende-se uma concentração de progestogénio que é suficiente para induzir um efeito terapêutico.

Assim, a concentração de um progestogénio numa unidade de dose administrada de acordo com a presente invenção é eficaz no tratamento ou prevenção de lesão neuronal que segue uma lesão traumática no SNC e, desse modo, induz um efeito neuroprotector. A neurodegeneração é a perda progressiva de neurónios no sistema nervoso central. Como aqui utilizado, "neuroprotecção" é a paragem e/ou a reversão da progressão da neurodegeneração após uma lesão traumática do SNC. A quantidade terapeuticamente eficaz irá depender de muitos factores incluindo, por exemplo, a actividade específica do progestogénio, a gravidade e o padrão da lesão traumática, a lesão neuronal resultante, a capacidade de resposta do doente, o peso do doente, juntamente com outra variabilidade intrapessoal, o modo e/ou método de administração e a formulação de progestogénio utilizada.

As composições de emulsão compreendendo progestogénio da presente invenção podem ser administradas utilizando qualquer

método aceitável conhecido na técnica, incluindo injeção intravenosa (IV), injeção intramuscular (IM) ou injeção subcutânea (SC). Em formas de realização específicas da invenção, a composição farmacêutica compreendendo progestogénio é administrada por injeção IV. Quando administrada intravenosamente, a composição farmacêutica compreendendo o progestogénio pode ser administrada por infusão durante um período de 1 a 144 horas. Em algumas formas de realização, a infusão do progestogénio ocorre durante um período de 24 a 72 horas, durante um período de 48 a 96 horas, ou durante um período de 24 a 144 horas. Numa forma de realização preferida a infusão do progestogénio ocorre durante um período de 96 a 120 horas.

Numa forma de realização da presente invenção, a composição é administrada via parentérica, de um modo preferido, administração intravenosa, numa dose total de 0,1 ng a 100 g por kg de peso corporal, 10 ng a 50 g por kg de peso corporal, desde 100 ng a 1 g por kg de peso corporal, desde 1 µg a 100 mg por kg de peso corporal, desde 1 mg a 90 mg por kg de peso corporal, desde 2 mg a 80 mg por kg de peso corporal; e desde 3 mg a 70 mg por kg de peso corporal. Alternativamente, a quantidade de progestogénio administrada para alcançar uma dose terapêutica eficaz é 0,1 ng, 1 ng, 10 ng, 100 ng, 1 µg, 10 µg, 100 µg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 15mg, 20 mg, 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 ou superior. Numa forma de realização preferida progestogénio é administrado intravenosamente, numa dose total entre 50 mg e 90 mg por kg de peso corporal.

O progestogénio pode ser administrado uma vez ou várias vezes por dia. A duração do tratamento pode ser uma vez por dia durante um período de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 dias ou mais. A dose diária pode ser administrada seja por uma dose única na forma de uma unidade de dosagem individual ou várias unidades de dosagem mais pequenas ou através da administração múltipla de dosagens subdivididas a certos intervalos. Podem ser administradas unidades de dosagem subsequentes qualquer tempo após a administração inicial de modo a que seja conseguido o efeito terapêutico. Por exemplo, podem ser administradas unidades de dosagem adicionais para proteger o indivíduo de uma onda secundária de edema que pode ocorrer durante os primeiros vários dias após a lesão. Numa forma de realização preferida, a primeira unidade de dosagem é administrada antes de 8 horas após a lesão.

Em formas de realização específicas da invenção, o progestogénio é administrado num regime de dosagem constante. Por "regime de dosagem constante" é entendido que o progestogénio é administrado numa infusão de dose de progestogénio total constante hora a hora durante o decurso do tratamento. Noutras formas de realização da invenção, a terapia é administrada num "regime de dosagem de dois níveis". Por "regime de dosagem de dois níveis" entende-se que a composição é administrada durante dois períodos de tempo de dosagem. Numa forma de realização, a dose total de progestogénio administrada hora a hora durante o primeiro período de tempo do regime de dosagem de dois níveis é uma dose de infusão total de progestogénio por hora superior àquela administrada durante o segundo período de tempo do regime de dosagem de dois níveis. Numa forma de realização específica, é administrada uma dose contínua de 0,71 mg/kg/h intravenosamente durante o primeiro

período de tempo do regime de dosagem de progestogénio de dois níveis, e é fornecida uma dose de 0,5 mg/kg/h durante o segundo período de tempo do regime de dosagem de progestogénio de dois níveis. Numa forma de realização específica mais elevada, o primeiro período de tempo do regime de dosagem de dois níveis possui uma duração de 1 hora, e o segundo período de tempo possui uma duração total de 120 horas.

O presente método de tratamento alcança tipicamente um nível final de progestogénio no soro no indivíduo 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. Em formas de realização específicas, o nível de progestogénio no soro compreende 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, ou 1600 ng/mL. A concentração de progestogénio no soro pode ser determinada calculando a área sob a curva (AUC) em função do tempo após administração IV da composição de referência a um indivíduo, como descrito no documento WO2006102596.

Noutras formas de realização da presente invenção, pelo menos, um agente neuroprotector adicional pode ser combinado com o progestogénio (seja como parte da mesma composição ou numa composição separada) para aumentar a neuroprotecção após uma lesão traumática do SNC. Esses agentes incluem, por exemplo, Vitamina D, e/ou compostos que reduzem a excitotoxicidade do

glutamato e aumentam a regeneração neuronal. Esses agentes podem ser seleccionados de, mas não limitados ao grupo compreendendo factores de crescimento. Por "factores de crescimento" entende-se uma molécula de sinalização extracelular que estimula uma célula a crescer ou proliferar. Quando o progestogénio é administrado conjuntamente com outros agentes farmacologicamente activos, (i. e., outros agentes neuroprotectores) podem ser terapeuticamente eficazes concentrações menores de progestogénio.

Tendo agora descrito esta invenção de um modo geral, a mesma será melhor entendida por referência a certos exemplos específicos que são aqui incluídos apenas para objectivos de ilustração, e não pretendem ser limitantes da invenção, salvo especificação.

EXEMPLOS

Exemplo 1 - Forma de Realização Preferida

A formulação do exemplo 1 é uma composição de emulsão em óleo a 6%, compreendendo 0,2% de progesterona e 1,2% de lecitina de ovo. O fosfolípido está presente numa quantidade de 17% do óleo (em peso/peso) e a proporção de progesterona para óleo é 1:30 (em peso/peso)

Tabela 1

Material	Quantidade
Água para injeção	Aj 400 L
Lecitina de ovo PL90	4,77 kg
Glicerol	9,98 kg
Ácido oleico	0,12 kg
NaOH 1 M	470 mL
Óleo de soja	23,97 kg
Progesterona	0,81 kg

A emulsão da Tabela 1 foi preparada como se segue. Os componentes, misturas e a emulsão final foram mantidas sob azoto gasoso, e a uma temperatura de 55-60 °C, a menos que indicado em contrário.

Foi adicionado 180 L de água para injeção (w.f.i.) a um primeiro recipiente, aquecida para 58 °C, enquanto se mistura a 50 Hz e desgaseada com azoto a ser obtida uma concentração de oxigénio residual $\leq 0,1$ mg/L. Foi adicionado 9,98 kg de glicerol (Glicerol anidro, Axelis, Áustria) à água e misturado durante 5 minutos a 50 Hz. Foi adicionado 23,97 kg de óleo de soja (Fresenius Kabi, Suécia) a um segundo recipiente, agitado a 50 Hz e aquecido a 58 °C. Foi adicionado 0,81 kg de progesterona (progesterona micronizada por Proquina, México) ao óleo de soja aquecido sob agitação constante. Foi adicionado 4,77 kg de lecitina de ovo (PL90, Fresenius Kabi, Suécia) à mistura água-glicerol aquecida, seguido por 0,12 kg de ácido oleico (Merck KGaA) e 470 mL de NaOH 1 M (Merck KGaA). Os teors do primeiro recipiente foram agitados com Ultra Torrax (UT) a 50 Hz a ser obtida uma suspensão homogénea (cera de 15 min).

Quando a fase oleosa no segundo recipiente atingiu uma temperatura de 56 °C e a progesterona foi totalmente dissolvida, a mistura foi agitada durante mais 15 min. A fase oleosa foi filtrada através de um filtro de 0,2 µm, e transferida lentamente para o primeiro recipiente (durante um período de cerca de 18 min). Foram utilizados dois volumes de 5 L de água para injeção aquecida a 58 °C para lavar o segundo recipiente, antes da sua adição ao primeiro recipiente. Foram adicionados 110 mL de NaOH 1 M para ajustar o pH para pH 8,0. A pré-emulsão foi agitada com UT a 50 Hz durante 15 minutos e foi conseguida uma pré-emulsão visualmente homogénea.

A pré-emulsão foi então submetida a 4 rondas de homogeneização durando cada ronda cerca de 70 min, e consistindo cada ronda em 2 passos de homogeneização. A primeira ronda consistiu num primeiro passo a 418 bar, e um segundo passo a 108 bar. O segundo consistiu num primeiro passo a 407 bar e um segundo passo a 103 bar. A terceira ronda consistiu num primeiro passo a 411 bar e um segundo passo a 102 bar. A ronda final consistiu num primeiro passo a 410 bar, e um segundo passo a 101 bar. A temperatura da pré-emulsão estava entre 50 °C e 67 °C inclusive ao longo do processo.

Foi adicionado 150 L w.f.i. a um tanque de armazenamento, aquecido a 27,9 °C e desgaseado com azoto gasoso para alcançar uma concentração de oxigénio residual de ≤0,1 mg/L. A emulsão foi filtrada através de um filtro de 10 µm no w.f.i. contendo o tanque de armazenamento. A emulsão foi arrefecida a 27 °C, amostrada, e foi adicionada água suficiente (23 L) para levar a emulsão à concentração final. A emulsão final foi desgaseada para um teor de oxigénio residual ≤0,1 mg/L e armazenadas sob

azoto gasoso a 27 °C durante 11 horas antes de encher a emulsão em frascos. A emulsão foi utilizada para encher frascos de vidro, e vedada, originando doses unitárias embaladas de cerca de 250 mL. A quantidade de oxigénio na emulsão foi mantida a um nível $\leq 0,1$ mg/L ao longo do processo de enchimento, gaseando os frascos com azoto antes do enchimento, e gaseando a emulsão e os frascos durante o enchimento.

Os frascos foram esterilizados por autoclavagem num ciclo rotativo a 121 °C durante um tempo de espera de 15 min (cesto com amostras rodando a 4 rpm).

Na tabela de dados que se segue são apresentadas as características físicas e químicas da emulsão do exemplo 1 antes da esterilização, após esterilização por autoclavagem a 121 °C durante 15 min, e após armazenamento da emulsão autoclavada a 60 °C durante 3 semanas, e durante 4 semanas.

EXEMPLO 1	NÃO ESTÉRIL	ESTERILIZADA	3 SEMANAS, 60 °C	3 SEMANAS, 60 °C
PCS Z-Média (nm)	215	214	217	220
PCS Poly	0,11	0,09	0,10	0,12
MASTERSIZER D[4,3] [µM]	0,174	0,175	0,176	0,173
MASTERSIZER SPAN	1,650	1,658	1,656	1,651
MASTERSIZER UNIFORMIDADE	0,521	0,524	0,522	0,524
MASTERSIZER D(0,5) [µM]	0,147	0,148	0,149	0,146
CONTADOR COULTER %≤1,5 µM	99,5	99,3	100	99
CONTADOR COULTER %≤5 µM	100	100	100	100
ACCUSIZER [%] (USP 729)	0,01	0,01	0,00	0,00
Aparência	BRANCO, HOMOGENEO	BRANCO, HOMOGENEO	BRANCO, HOMOGENEO	BRANCO, HOMOGENEO
VALOR DE pH	8,5	7,9	6,6	7,0
VALOR DE PERÓXIDO [MEQU/L]	0,01	0,04	0	0,2
NEFA [MEQU/L]	1	2	8	6
LPC [%]	1,9	2,8	16	13

As emulsões do Exemplo 1 têm uma distribuição de tamanho de partícula representativa das composições estáveis e seguras para administração. Os valores de Accusizer mostram que o valor PFAT₅ está bem dentro do limite de <0,05%. Os dados de mastersizer mostram que as emulsões têm valores baixos da média (d(0,5)) e

mediana (D[4,3]) do tamanho de partícula que são representativos de emulsões estáveis.

Além disso, os valores de tamanho de partícula não apresentam qualquer aumento significativo após esterilização por calor ou armazenamento a 60 °C durante 3 ou 4 semanas. As composições de emulsão do Exemplo 1 também exibem valores de NEFA, LPC e pH na especificação após esterilização e armazenamento.

Exemplo Comparativo 2 - Emulsões Óleo-em-Água contendo Progesterona

A formulação da Tabela II é uma composição de emulsão de óleo a 20%, em que o fosfolípido está presente numa quantidade de 6% do óleo (em peso/peso), e a progesterona está presente numa quantidade de 3% do óleo (em peso/peso). A formulação da emulsão a 20% da Tabela II foi depois diluída com soro fisiológico ou água para produzir emulsão de óleo a 5%, compreendendo 0,26% de fosfolípido e 0,15% de progesterona. As emulsões a 5% produzidas com soro fisiológico são não homogêneas (*i. e.*, separam-se as fases), e as emulsões a 5% produzidos com água têm uma osmolalidade muito baixa. As formulações do exemplo 2 caem deste modo fora do âmbito das reivindicações da presente invenção.

Tabela II

Material	Por 2000 mL
Água para injeção	Aj 2000 mL
Lecitina de ovo	24 g
Glicerol	50 g
Oleato de sódio	0,6 g
Óleo de soja	400 g
Progesterona	12 g

A. A formulação da emulsão de óleo a 20% da Tabela II (Exemplo 2A) foi preparada pelo método que se segue. 400 g de óleo de soja foram aquecidos num recipiente a cerca de 70 °C. 12 g de progesterona foram adicionadas ao óleo de soja e a mistura foi agitada utilizando um agitador magnético. 400 mL de água foram colocados num recipiente separado e aquecidos a cerca de 70 °C. 50 g de glicerol foram adicionados à fase água e dissolvidos por mistura por elevado cisalhamento. 24 g de lecitina de ovo foram adicionados à solução de glicerol em mistura por elevado cisalhamento.

A fase oleosa foi lentamente adicionada à fase aquosa sob mistura constante por elevado cisalhamento. 0,6 g de oleato de sódio foram adicionados e a solução foi depois misturada. A pré-emulsão resultante sofreu 4 rondas de homogeneização a 400 bar (homogeneizador Minilab). A emulsão foi deixada a arrefecer a 25 °C, o volume final foi ajustado a 100% (2L), e a emulsão foi agitada. A emulsão foi filtrada através de um filtro de 5 µm, e colocada em frascos de vidro de 50 mL. Os frascos foram esterilizados por autoclavagem a 121 °C durante um tempo de espera de 15 min.

B. A emulsão de óleo a 5% do exemplo 2B foi feita por diluição de 500 mL da emulsão não autoclavada do Exemplo 2A com 1500 mL de 0,9% de NaCl. Após diluição com o NaCl a 0,9%, as emulsões separaram as fases.

C. A emulsão do exemplo 2C foi feita por diluição de 500 mL de emulsão não autoclavada do Exemplo 2A com 1500 mL de água para injeção. A emulsão foi filtrada através de um filtro de 5 µm. A emulsão foi colocada em frascos de vidro de 50 mL. Os frascos foram esterilizados por autoclavagem a 121 °C durante um tempo de espera de 15 min, e armazenados durante 3 semanas a 60°C.

EXEMPLO 2	A NÃO ESTÉRIL	A ESTERILIZADA	B NÃO ESTÉRIL	B NÃO ESTÉRIL	C ESTERILIZADA	3 SEMANAS, 60 °C
Aparência	BRANCO, HOMOGÊNEO	BRANCO, HOMOGÊNEO	FASES SEPARADAS	BRANCO, HOMOGÊNEO	BRANCO, HOMOGÊNEO	BRANCO, HOMOGÊNEO
Controlo visual	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	-	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS
PCS Z-Média (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	1,452	1,395	-	1,474	1,426	1,470
MASTERSIZER UNIFORMIDADE	0,459	0,438	-	0,463	0,448	0,462
MASTERSIZER d(0,5) [µM]	0,309	0,317	-	0,307	0,313	0,308
ACCUSIZER [%] (USP)	0,21	0,85	-	0,27	0,24	0,18
VALOR DE pH	8,2	7,7	-	7,8	7,4	6,1
Osmolaridade MOsM	307	307	292	68	68	68

As composições de emulsão a 20% (2A) têm um valor de PFAT₅ que excede o valor máximo estabelecido pelo capítulo <729> da

USP. Além disso, as composições A 20% têm maiores valores de $D[4,3]$ e $d(0,5)$ do que as composições da presente invenção e estes valores aumentam após autoclavagem indicando instabilidade física.

A diluição de emulsões de óleo a 20% do Exemplo 2A com 0,9% de NaCl fez com que as emulsões resultassem (2B) em fases separadas. A diluição das emulsões de óleo a 20% do Exemplo 2A com água para produzir emulsões de óleo a 5% (2C) produziu emulsões homogêneas brancas com uma osmolalidade muito baixa. A análise das propriedades físico-químicas das emulsões 2C revelou que estas têm um valor de $PFAT_5$ QUE excede bastante o valor máximo estabelecido pelo capítulo <729> de USP. Além disso, a mediana do tamanho de partículas e o tamanho médio de partícula são maiores do que os valores equivalentes observados para as emulsões de acordo com a presente invenção, e estas aumentam após autoclavagem, indicando fraca estabilidade física.

Exemplo Comparativo 3 - Emulsões Óleo-em-Água Contendo Progesterona e Estradiol

A formulação da Tabela III é uma composição de emulsão de óleo a 20%, em que o fosfolípido está presente numa quantidade de 6% do óleo (em peso/peso) e a progesterona está presente numa quantidade de 3% do óleo (em peso/peso). A formulação contém adicionalmente 0,066% de hemi-hidrato de Estradiol. A formulação da emulsão a 20% da Tabela III foi ainda diluída com soro fisiológico ou água para produzir emulsões de óleo a 5%, compreendendo 0,26% de fosfolípido e 0,15% de progesterona. As formulações do exemplo 3 caem fora do âmbito das reivindicações da presente invenção.

Tabela III

Material	Por 2000 mL
Água para injeção	Aj 2000 mL
Lecitina de ovo	24 g
Glicerol	50 g
Óleo de soja	400 g
Progesterona	12 g
Hemidrato de estradiol	1,32 g

A. A emulsão do exemplo 3A foi preparada pelo método que se segue. 400 g de óleo de soja foram aquecidos num recipiente a 70 °C. 12 g de progesterona e 1,32 g de hemi-hidrato de estradiol foram adicionados ao óleo de soja. As misturas foram agitadas utilizando um agitador magnético. 400 mL de água foram colocados num recipiente separado e aquecido a 70 °C. 50 g de glicerol foram adicionados à fase água e dissolvidos por mistura por elevado cisalhamento. 24 g de lecitina de ovo foram adicionados à solução de glicerol sob mistura por elevado cisalhamento. A fase oleosa foi lentamente adicionada à fase aquosa sob mistura constante por elevado cisalhamento. 0,6 g de oleato de sódio foram adicionados e a solução foi misturada a seguir. A pré-emulsão resultante sofreu 4 rondas de homogeneização a 400 bar (homogeneizador Minilab).

A emulsão foi deixada a arrefecer a 25 °C, o volume final foi ajustado a 100% (2 L) e a emulsão foi agitada. A emulsão foi filtrada através de um filtro de 5 µm. A

emulsão foi colocada em frascos de vidro de 50 mL. Os frascos foram esterilizados por autoclavagem a 121 °C durante um período de tempo de 15 min.

B. A emulsão do exemplo 3B foi preparada por diluição de 500 mL da emulsão não autoclavada do Exemplo 2A com 1500 mL de 0,9% de NaCl e agitada. Após diluição com 0,9% de NaCl, as emulsões separaram as fases.

EXEMPLO 3	A NÃO ESTÉRIL	A ESTERILIZADA	B NÃO ESTÉRIL	B NÃO ESTÉRIL	C ESTERILIZADA	3 SEMANAS, 60 °C
Aparência	BRANCO, HOMOGÊNIO	BRANCO, HOMOGÊNIO	FASES SEPARADAS	BRANCO, HOMOGÊNIO	BRANCO, HOMOGÊNIO	BRANCO, HOMOGÊNIO
Controlo visual	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	–	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS
PCS Z-Média (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 UNIFORMIDADE	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)	0,80	0,71	–	0,18	0,16	0,51
VALOR DE pH	8,3	7,8	–	8,2	7,4	6,4
Osmolaridade MOsM	394	394	312	75	75	

C. A emulsão do exemplo 3C foi preparada por diluição de 500 mL da emulsão não autoclavada do Exemplo 3A com 1500 mL de água para injeção e agitação. A emulsão foi filtrada através de um filtro de 5 µm. A emulsão foi colocada em frascos de vidro de 50 mL. Alguns frascos foram

esterilizados por autoclavagem a 121 °C durante um tempo de retenção de 15 min, e subsequentemente armazenados durante 3 ou 4 semanas a 60 °C.

As composições de emulsão a 20% têm um valor de PFAT₅ que excede o limite estabelecido no capítulo <729> da USP. Além disso, as composições a 20% têm maiores valores de D[4,3] e d(0,5) do que as composições da presente invenção e estes valores aumentam após autoclavagem indicando instabilidade física.

A diluição de emulsões de óleo a 20% do Exemplo 3A com 0,9% de NaCl, provocou as emulsões resultantes (3B) com separação de fase.

A diluição das emulsões de óleo a 20% do Exemplo 3A com água para produzir emulsões de óleo a 5% (3C) produziu emulsões homogêneas brancas, com uma osmolalidade muito baixa.

A análise das propriedades físico-químicas das emulsões 3C revelou que estas têm um valor de PFAT₅ que excede bastante o valor máximo estabelecido pelo capítulo <729> da USP. Além disso, os valores da mediana do tamanho de partícula e do tamanho médio de partícula são maiores do que os valores equivalentes observados para as emulsões de acordo com a presente invenção.

Exemplo 4 - Efeito do Fosfolípido

O exemplo que se segue demonstra o efeito da variação do teor em fosfolípido de composições de emulsão nas propriedades

das emulsões. As emulsões de óleo a 6% da Tabela IV foram preparadas pelo método delineado a seguir. As emulsões continham 0,2% de progesterona, e 1,8%, 1,5%, 0,9%, ou 0,6% lecitina.

Tabela IV

EXEMPLO 4	A	B	C	D
Água para injeção	Aj 10 L	Aj 10 L	Aj 10 L	Aj 10 L
Lecitina de ovo	180 g	150 g	90 g	60 g
Glicerol	250 g	250 g	250 g	250 g
Oleato de soja	3 g	3 g	3 g	3 g
Óleo de soja	600 g	600 g	600 g	600 g
Progesterona	20 g	20 g	20 g	20 g
NaOH (1 M)	9 mL	9 mL	9 mL	9 mL
NaOH (1 M) Aj pH 8,0-8,8	3 mL			

As emulsões do exemplo 4 A-D foram preparadas pelo método que se segue. 600 g de óleo de soja (Fresenius Kabi, Suécia) foram adicionados a um recipiente e aquecidas a 58 °C.

O óleo foi mantido sob uma atmosfera de azoto gasoso enquanto 20 g de progesterona (progesterona micronizada por Proquina, México) foram adicionadas ao óleo de soja e dissolvidas por mistura com um agitador magnético. WFI foi colocado num segundo recipiente e aquecido a 58 °C. 250 g de glicerol (Glicerol anidro, Axelis, Áustria) foram adicionados à fase água e dissolvidos por mistura por elevado cisalhamento. A quantidade indicada de lecitina de ovo (PL90 por Fresenius Kabi, Suécia) e 3 g de oleato de sódio (Merck KGaA) foram adicionados à fase água.

A fase oleosa foi lentamente adicionada à fase água sob mistura constante por elevado cisalhamento. 9 mL de NaOH foram adicionadas à mistura e agitada por mistura por elevado cisalhamento.

A pré-emulsão sofreu quatro rondas de homogeneização, cada ronda compreendendo 2 estágios. O primeiro estágio consistiu em 400+/- 30 bar e o segundo estágio consistindo em 100+/-30 bar. A emulsão foi arrefecida a 20 °C, foi adicionada água suficiente para injeção para trazer o volume final da emulsão para 100%, e a emulsão foi agitada por mistura por elevado cisalhamento. Sempre que necessário, foi adicionado NaOH (1 M) suficiente para ajustar o pH da emulsão (e. g., Emulsão A: 3 mL de NaOH). A emulsão foi filtrada através de um filtro 10 µm, e colocada em frascos de vidro de 50 mL. Os frascos foram esterilizados num ciclo rotativo durante 15 min a 121 °C. A esterilização foi repetida duas vezes. Os frascos foram subsequentemente, armazenados durante 3 ou 4 semanas a 60°C.

EXEMPLO 4A	NÃO ESTÉRIL	ESTERILIZADA 1X	ESTERILIZADA 2X	ESTERILIZADA 3X	3 SEMANAS, 60 °C	4 SEMANAS, 60 °C
Aparência	BRANCO, HOMOGÉNEO	BRANCO, HOMOGÉNEO	BRANCO, HOMOGÉNEO	BRANCO, HOMOGÉNEO	BRANCO, HOMOGÉNEO	BRANCO, HOMOGÉNEO
Controlo visual	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS
MASTERSIZER D[4,3] [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 UNIFORMIDADE	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)	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

EXEMPLO 4B	NÃO ESTÉRIL	ESTERILIZADA 1X	ESTERILIZADA 2X	ESTERILIZADA 3X	3 SEMANAS, 60 °C	4 SEMANAS, 60 °C
Aparência	BRANCO, HOMOGÊNEO	BRANCO, HOMOGÊNEO	BRANCO, HOMOGÊNEO	BRANCO, HOMOGÊNEO	BRANCO, HOMOGÊNEO	BRANCO, HOMOGÊNEO
Controlo visual	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS
MASTERSIZER D[4,3] [µM]	0,214	0,215	0,213	0,214	0,212	0,217
MASTERSIZER SPAN	1,908	1,909	1,917	1,913	1,914	1,899
MASTERSIZER UNIFORMIDADE	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)	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

EXEMPLO 4C	NÃO ESTÉRIL	ESTERILIZADA 1X	ESTERILIZADA 2X	ESTERILIZADA 3X	3 SEMANAS, 60 °C	4 SEMANAS, 60 °C
Aparência	BRANCO, HOMOGÊNEO	BRANCO, HOMOGÊNEO	BRANCO, HOMOGÊNEO	BRANCO, HOMOGÊNEO	BRANCO, HOMOGÊNEO	BRANCO, HOMOGÊNEO
Controlo visual	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS
MASTERSIZER D[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 UNIFORMIDADE	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)	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

EXEMPLO 4D	NÃO ESTÉRIL	ESTERILIZADA 1X	ESTERILIZADA 2X	ESTERILIZADA 3X	3 SEMANAS, 60 °C	4 SEMANAS, 60 °C
Aparência	BRANCO, HOMOGÊNICO	BRANCO, HOMOGÊNICO	BRANCO, HOMOGÊNICO	BRANCO, HOMOGÊNICO	BRANCO, HOMOGÊNICO	BRANCO, HOMOGÊNICO
Controlo visual	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS
MASTERSIZER D[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 UNIFORMIDADE	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)	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

As composições A-D formaram emulsões homogêneas brancas com parâmetros de tamanho de partícula representativos das emulsões de administração segura, estáveis ao calor e armazenamento. Os valores PFAT₅ estão bem no intervalo aceitável ($\leq 0,05\%$). Com o teor decrescente de lecitina, é observada uma clara tendência para o aumento de span, D[4,3] e os valores d(0,5), indicativos da diminuição da estabilidade física das emulsões.

Em particular é observado um maior aumento no tamanho de partícula (D[4,3], d(0,5)) nas emulsões de lecitina a 0,6% (formulação 4D) do que nas formulações de emulsão com mais lecitina.

Exemplo 5 - Efeito do Co-tensioactivo

O exemplo que se segue demonstra como a ausência de teor em co-tensioactivo das composições de emulsão afecta as propriedades das emulsões. As emulsões de óleo a 6% da Tabela V foram preparadas pelo método delineado a seguir.

Tabela V

Água para injeção	Aj 1L
Lecitina de ovo	12 g
Glicerol	25 g
Óleo de soja	60 g
Progesterona	2 g
NaOH (1M) Aj pH 8-8,8	500 µL

A emulsão do exemplo 5 foi preparada pelo método que se segue. Foram adicionados 60 g de óleo de soja (Fresenius Kabi, Suécia) a um recipiente e aquecidos a 72 °C. O óleo foi mantido sob uma atmosfera de azoto gasoso enquanto 2 g de progesterona (progesterona micronizada por Proquina, México) foram adicionados ao óleo de soja e dissolvidos por mistura com um agitador magnético. WFI foi colocado num segundo recipiente e aquecido a 65 °C. 25 g de glicerol (Glicerol anidro, Axelis, Áustria) foram adicionados à fase água e dissolvidos em mistura por elevado cisalhamento. Foram adicionados 12 g de lecitina de ovo (PL90 por Fresenius Kabi, Suécia) à fase água. A fase oleosa foi lentamente adicionada à fase água sob mistura constante por elevado cisalhamento. A pré-emulsão sofreu cinco rondas de homogeneização a 600 bar. A emulsão foi arrefecida a 20°C, foi adicionada água suficiente para injeção para trazer o volume

final da emulsão para 100%, e a emulsão foi agitada por mistura por elevado cisalhamento.

Foram adicionados 500 µl de NaOH à mistura para ajustar o pH da emulsão. A emulsão foi filtrada através de um filtro de 10 µm e colocada em frascos de vidro de 50 mL. Os frascos foram esterilizados num ciclo rotativo durante 15 min a 121 °C. A esterilização foi repetida duas vezes para as amostras que sofreram o teste de estabilidade.

EXEMPLO 5	NÃO ESTÉRIL	ESTERILIZADA 1X	ESTERILIZADA 2X	ESTERILIZADA 3X	4 SEMANAS, 60 °C
Aparência	BRANCO, HOMOGÉNEO	BRANCO, HOMOGÉNEO	BRANCO, HOMOGÉNEO	BRANCO, HOMOGÉNEO	BRANCO, HOMOGÉNEO
Controlo visual	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM PARTÍCULAS	SEM 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
MASTERSIZER UNIFORMIDADE	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)	0,06	0,06	0,02	0,04	0,03
VALOR DE pH	7,8	7,2	7,0	6,8	5,8

As composições de emulsão sem co-tensioactivo produziram emulsões viáveis. Os valores de parâmetros de tamanho de partícula D[4,3], d(0,5), Span e PFAT₅ foram ligeiramente elevados em relação a emulsões contendo o co-tensioactivo (Exemplo 1).

Lisboa, 16 de Março de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica de emulsão óleo-em-água estéril, pronta a utilizar para administração parentérica compreendendo:

- 0,015 a 0,5% em peso/vol., de um modo preferido, 0,05 a 0,4% em peso/vol. de progesterona;
- 0,5 a 10% em peso/vol. de óleo, em que o óleo compreende pelo menos 85% em peso/peso de triglicérido;
- 0,0425 a 4,1% em peso/vol., de um modo preferido, 0,064 a 3,4% em peso/vol. de fosfolípido;
- 80-99,4% em peso/vol. de meio aquoso;

em que a composição tem uma osmolalidade no intervalo de 200-1000 mOsm/kg e, em que a emulsão não contém mais do que 1,2% em peso/peso de 15-hidroxiestearato de polietilenoglicol.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a referida progesterona está presente numa quantidade superior a 1% em peso/peso do óleo, de um modo preferido superior a 1,5% em peso/peso do óleo.

3. Composição de acordo com reivindicação 1 ou 2, em que o fosfolípido está presente no intervalo de 6,8-43% em peso/peso do óleo, de um modo preferido, 8,4-42,5% em peso/peso do óleo, de um modo mais preferido, 12-26% em peso/peso do óleo, ainda de um modo mais preferido, 14-25% em peso/peso do óleo.

4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a referida composição contém 0,005-4% em peso/vol. de um co-tensioactivo.
5. Composição da reivindicação 4, em que o co-tensioactivo é seleccionado do grupo consistindo de ácidos gordos C_{12} - C_{22} , seus sais, e/ou suas misturas, de um modo preferido ácidos gordos de C_{16} - C_{20} , seus sais e/ou suas misturas, de um modo mais preferido, ácidos gordos em C_{18} , seus sais e/ou suas misturas.
6. Composição de acordo com a reivindicação 5, em que o co-tensioactivo é seleccionado de oleato, ácido oleico e suas combinações, e está presente no intervalo de 0,005- 0,5% em peso/vol.
7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a referida composição contém um agente osmótico, de um modo preferido glicerol.
8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o óleo compreende, pelo menos, 90% em peso/peso, de um modo preferido, pelo menos, 95% em peso/peso de triglicéridos.
9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a composição é adequada para administração intravenosa.

10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a composição é embalada num recipiente vedado sob um espaço de gás inerte.
11. Composição de qualquer uma das reivindicações anteriores compreendendo;
 - 0,15-0,25% em peso/vol. de progesterona;
 - 5 -7% em peso/vol. de óleo;
 - 1,0-1,4% em peso/vol. de lecitina de ovo;
 - 80-98,9% em peso/vol. de água;
 - em que a composição tem um pH de 6,0-9,0.
12. Composições de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a composição tem um valor de PFAT₅ <0,05%.
13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que as partículas das gotículas da fase oleosa dispersa têm um volume com base no diâmetro médio <300 nm, de um modo preferido, <250 nm, de um modo mais preferido, <200 nm, ainda de um modo mais preferido, <185 nm, de um modo muito preferido, <180 nm.
14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, para utilização no tratamento terapêutico ou profilático de um mamífero, compreendendo o referido tratamento de administração parentérica, de um modo preferido, intravenosa, da emulsão farmacêutica ao referido mamífero.

15. Método de preparação de uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14, compreendendo o referido método os passos de:
- a. combinação de água, fosfolípido e opcionalmente um agente osmótico para produzir uma composição aquosa;
 - b. combinação de progesterona e óleo para produzir uma composição oleosa;
 - c. combinação da composição aquosa e a composição oleosa seguida por homogeneização para formar uma emulsão óleo-em-água homogénea.
16. Método da reivindicação 15, em que a combinação do passo c) é conseguida pela adição da composição oleosa à composição aquosa, seguida por homogeneização a mais do que ou igual a 350 bar.

Lisboa, 16 de Março de 2015